

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Grange-Blanche"

— —
Année 1978 - N° 417
— —

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTOIMMUNES DE L'ADULTE ET LEUR DEVENIR

(A propos de 107 observations)

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-François DEBUE

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon
né le 1er Octobre 1953 à Vimoutiers (Orne)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Grange-Blanche"

— —
Année 1978 - N° 417
— —

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTOIMMUNES DE L'ADULTE ET LEUR DEVENIR

(A propos de 107 observations)



THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-François DEBUE

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 1er Octobre 1953 à Vimoutiers (Orne)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr D. GERMAIN

Vice-Président : Pr E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième vice-Président : M. P. BRULA

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Professeur B. SALLE
ALEXIS-CARREL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
LYON-SUD : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT (M.C.A.)
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'U.E.R. M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur Mlle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur A. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)

A mes Parents

Je leur dois beaucoup.

Ma réussite est avant tout la leur.

Avec toute ma reconnaissance.

A mon frère

Ses conseils bienveillants m'ont toujours été
profitables. Sa grande probité est, pour moi,
un exemple à suivre.

A mes deux soeurs

J'apprécie beaucoup leur tendresse et leur
grand esprit de famille.

Avec toute mon affection.

A toute ma famille

A tous mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554223_0012

A Monsieur le Médecin Général THALABARD
Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

A Monsieur le Médecin en Chef SEPETJIAN
Commandant en second l'Ecole du Service de Santé des
Armées de Lyon.

A Monsieur le Docteur GRATALOUP
ancien Commandant en second de l'Ecole du Service de
Santé des Armées de Lyon.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur L. REVOL

Au cours de quatre mois marquants passés dans son Service, nous avons pu bénéficier de la clarté de son enseignement et apprécier ses grandes qualités humaines.

Nous sommes très honoré qu'il préside notre thèse et l'en remercions très vivement.

A nos juges

Notre maître

Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY

Il nous a fait le grand honneur de nous confier le sujet de cette thèse et nous a guidé patiemment tout au long de son élaboration.

Nous avons apprécié sa grande disponibilité et l'accueil chaleureux qu'il nous a toujours réservé.

Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.J. VIALA

Il nous a reçu avec une grande bienveillance et a accepté de juger notre travail.

Nous sommes très honoré de sa présence au sein de notre jury et l'en remercions sincèrement.

Monsieur le Professeur Agrégé A. JOUVENCEAUX

Ses hautes compétences en immunohématologie rendent indispensable sa présence parmi nos juges.

Nous l'en remercions vivement et l'assurons de nos sentiments respectueux.

A nos maîtres dans les hôpitaux

Messieurs les Professeurs J. PERRIN

G. VIGNON

R. GUILLET

J. PASQUIER

Messieurs les Docteurs A. MORGON

P. GALLOIS

F. ARCADIO

Monsieur le Médecin en Chef B. DUCASSE

PLAN

INTRODUCTION	1
1ère PARTIE - PRESENTATION DES 107 OBSERVATIONS D'ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES	3
Observations n° 1 à 30 association à une lymphopathie	
" 31 à 41 contexte infectieux	
" 42 à 46 L.E.D.	
" 47 à 63 Circonstances étiologiques diverses	
" 64 à 107 formes idiopathiques	
2ème PARTIE - ETUDE DES OBSERVATIONS	167
3ème PARTIE - ETUDE EN FONCTION DE LA NATURE DES ANTICORPS	189
Ch. 1 - anémies hémolytiques à auto anticorps χ_g	
Ch. 2 - anémies hémolytiques à auto anticorps non χ_g	
Ch. 3 - anémies hémolytiques à auto anticorps mixtes	
Ch. 4 - étude comparative	
Ch. 5 - cas particulier des agglutinines froides	
4ème PARTIE - ETUDE EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE	219
1. Anémies hémolytiques auto-immunes associées aux maladies lymphoprolifératives	
2. Anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques.	
5ème PARTIE - CONSIDERATIONS SUR LE DIAGNOSTIC LE PRONOSTIC ET LE TRAITEMENT	235
CONCLUSIONS	243
BIBLIOGRAPHIE	

Introduction

Nous avons étudié 107 observations de malades atteints d'anémies hémolytiques acquises auto-immunes et suivis par Messieurs les Professeurs CROIZAT, REVOL et FAVRE-GILLY au cours des 20 dernières années. Les examens immunohématologiques ont été pratiqués dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé JOUVENCEAUX. Les méthodes utilisées ont été récemment exposées dans la thèse de PRUNIER (91). Tous nos malades ont eu un test de Coombs direct positif à tel ou tel moment de l'évolution. Tous sauf deux présentaient une anémie de type hémolytique.

Après la présentation de ces 107 observations, suivie d'une étude clinique et évolutive globale, nous avons essayé de déterminer si les résultats dépendaient :

- de l'étiologie de l'anémie hémolytique auto-immune ; nous avons donc fait une étude de l'anémie hémolytique dans deux grandes classes étiologiques : la classe des lymphopathies et la classe des idio-pathiques ;
- de la nature de l'anticorps. Pour cela, nous avons classé nos malades en 3 grands groupes :

1. anémies hémolytiques à auto-anticorps γ G

Le test de Coombs direct est positif avec le sérum anti-globuline humaine polyvalent et avec le sérum antigamma G. Il est négatif avec le sérum antiglobuline humaine absorbé sur IgG et avec le sérum anti-complément.

Les tests indirects (agglutination à 37° des alloglobules papainés ou traités par un enzyme) permettent parfois de mettre en évidence l'anticorps libre dans le sérum.

2. anémies hémolytiques à auto-anticorps non γ G

Il s'agit presque toujours de revêtement globulaire IgM + C'. Mais la recherche de l'IgM a été abandonnée du fait de la possibilité d'une élution spontanée de cet anticorps et de la faible fiabilité des sérums anti IgM.

Le test de Coombs direct est positif avec le sérum anti-globuline humaine polyvalent, avec le sérum antiglobuline absorbé sur IgG et avec le sérum anti-complément ; il est négatif avec le sérum anti IgG. Les tests indirects (agglutination à froid) mettent parfois

en évidence l'anticorps libre dans le sérum sous la forme d'agglutinines froides.

3. anémies hémolytiques à auto-anticorps γ G + C' ou mixtes.

Le test de Coombs direct est positif dans tous les sérums cités ci-dessus. Les anticorps sont ou non retrouvés dans le sérum par les tests indirects.

Nous avons classé dans ce groupe les malades dont l'anticorps a varié au cours de l'évolution.

Le premier groupe correspond au type IV de Salmon ; le second groupe correspond à ses types I, II et III. Le troisième groupe correspond au type V de Salmon.

Les résultats de ces différentes études nous ont amené à définir les éléments favorables et défavorables du pronostic.

Présentation de 107 observations
d'anémies hémolytiques autoimmunes

Les quelques abréviations suivantes ont été utilisées dans la rédaction du résumé des observations ;

ACAN	Anticorps antinucléaires
AAF	Autoagglutination à froid
AHAA	Anémie hémolytique Acquise Autoimmune
IAHE	Isoagglutination (maintenant allo agglutination) des hématies traitées par des enzymes.
IAHP	Isoagglutination (maintenant allo agglutination) des hématies papainées
IAHT	Isoagglutination (maintenant allo agglutination) des hématies trypsinisées
R.G.	Résistances Globulaires
T.C.D.	Test de coombs direct
TCDP	Test de Coombs direct polyvalent
T 1/2	Demi vie des globules rouges marqués.

OBSERVATION N° 1

BIA... Pierre, 28 ans en 1961, est adressé pour anémie aiguë avec subictère et splénomégalie.

Antécédents et histoire de la maladie

En mai 1961 sont apparues progressivement une asthénie, une dyspnée d'effort et des céphalées faisant découvrir une anémie.

Entrée à H bis le 11 juin 1961 :

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (3 T.D.), température à 38°.
- Hémogramme : Anémie (1.430.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 5 g ; HCM : 35 pg ; VGM : 107,4) - 9000 leucocytes avec inversion de la formule (PN : 44 PE : 2 L : 43 M : 10). Tendance thrombopénique (120.000 pl).
- Myélogramme : Infiltration lymphoïde médullaire (60 %).
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte (3 mg %)
R.G. normales
T.C.D.P. très positif (++++); présence d'un revêtement globulaire mixte [T.C.D. positif avec le réactif anti χ_G (+++) et avec le réactif anti-non χ_G (+)]
L'anticorps χ_G n'est pas retrouvé dans le sérum (IAHE négative). Présence d'agglutinines froides à faible taux (A.A.F. positive au 1/8).
- Autres examens : US : 85 %
Electrophorèse des protéines sériques normales.
Sérologie de la MNI négative.

Evolution et traitement :

Le malade est transfusé (1,5 litre de G.R.). Une corticothérapie est instituée : CORTANCYL 40 mg/j pendant 21 jours puis doses dégressives pendant 4 mois. Au bout de 3 semaines, l'anémie est corrigée (GR : 4,5 M ; Hb : 14 g). L'ictère disparaît et la bilirubine se normalise. La splénomégalie persiste. Les agglutinines froides disparaissent. La positivité du T.C.D. diminué pour les 2 anticorps. Arrêt du traitement le 27 octobre 1961 (à la fin du 5e mois).

Rechute immédiate de l'anémie (GR : 2.500.000 ; Hb : 8 g) avec ictère et hyperbilirubinémie indirecte (2,5 mg %) ; réapparition des agglutinines froides. Le malade est à nouveau transfusé (1,5 litre de G.R. entre le 16 et le 18 novembre). La corticothérapie est reprise pendant 9 mois 1/2 (CORTANCYL 20 mg/j pendant 2 mois puis doses dégressives pendant 7 mois). L'anémie est rapidement corrigée ; l'hémolyse disparaît. Persistance des anticorps fixés sur les G.R. (χ_G très positif, non χ_G très légèrement positif). Disparition des agglutinines froides. Le traitement est arrêté le 17 juillet 1962.

Cependant, l'augmentation de l'infiltration lymphoïde médullaire fait conclure à une lymphopathie et le malade est mis au chloraminophène (4 cp puis 3 cp) pendant 15 mois (du 25 août 1962 au 10 décembre 1963). La rate étant très volumineuse (1 travers de main) on reprend la corticothérapie pendant 18 mois (du 2 octobre 1962 au 14 mai 1964). Le malade ne se réanémie pas. On note la disparition de l'anticorps γ_G en mai 1964 tandis que l'anticorps non γ_G persiste. En raison de l'importante splénomégalie non régressive, une splénectomie est pratiquée le 28 mai 1964. L'examen histologique ne fait que confirmer la forte infiltration lymphocytaire de la rate. Il existe également une infiltration lymphocytaire hépatique périportale.

Pendant les 4 années suivantes, excellente stabilisation de la maladie. On note seulement une discrète hyperleucocytose avec tendance à l'inversion de formule et la persistance de l'anticorps non γ_G . Le 31 octobre 1967, on recommence une petite cure de chloraminophène (1 cp/j pendant 4 mois). En février 1968, on note la disparition de l'anticorps non γ_G .

En juin 1968, apparition d'adénopathies sus-claviculaires, axillaires, inguinales, médiastinales et abdominales (lymphographie). La biopsie ganglionnaire (Pr BRYON) montre qu'il ne s'agit plus de lymphocytes mais de lymphoblastes atypiques. La biopsie de moelle montre une infiltration lymphoblastique avec tendance à la fibrose médullaire. Le malade est à nouveau anémique mais le test de coombs direct reste négatif. Il est aussi thrombopénique (60.000 pl). L'hyperleucocytose est de plus en plus importante avec invasion sanguine par des cellules réticulolymphoblastiques. L'évolution est foudroyante et le malade décède le 15 août 1968 malgré transfusions et antimitotiques.

A noter que la soeur du malade a été soignée à la même époque pour anémie hémolytique autoimmune compliquant une lymphose.

Conclusion

AHAA type mixte faisant découvrir une lymphopathie. La corticothérapie (5 mois) permet une première guérison de l'hémolyse mais laisse persister les anticorps.

Rechute cédant à une seconde corticothérapie (9 mois $\frac{1}{2}$) qui laisse encore persister les anticorps. Mise en route d'un traitement de la lymphopathie, associant immunodépresseurs (15 mois), corticoïdes (18 mois) et splénectomie. Disparition de l'anticorps γ_G à la fin de ce traitement mais avant la splénectomie (soit au bout de 3 ans d'évolution). Disparition de l'anticorps γ_{MC} 4 ans plus tard après une nouvelle et courte cure d'immunodépresseurs. Evolution terminale par transformation sarcomateuse de la lymphopathie, sans rechute de l'anémie hémolytique.

OBSERVATION N° 2

DIS... Jacques, 48 ans, en 1973, est adressé pour anémie, splénomégalie et infiltration lymphoïde hépatique.

Antécédents et histoire de la maladie

Début 1973, bronchopneumopathie sévère avec persistance d'une asthénie et baisse de l'état général. Découverte d'une hépatosplénomégalie avec anémie (2.300.000 GR) et hypogammaglobulinémie.

Le 25 mai 1973, une biopsie hépatique est en faveur d'une localisation hépatique d'une hémopathie lymphoïde.

Entrée à E bis le 16 juillet 1973 :

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie (1 T.M.), hépatomégalie (3 TD). Pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.350.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,2 g ; HCM : 31 pg ; Ht : 23 %). Leucocytes normaux (7.400 GB) avec PN : 55 % PE : 1 % L : 34% M : 3% Plaquettes : 190.000.
- Myélogramme et biopsie de moelle : moelle riche. Hyperplasie myéloïde prédominant sur la lignée rouge (érythroblastose : 50 %). Petits îlots lymphoïdes surtout lymphocytaires, peu volumineux et dispersés.
- Bilan d'hémolyse
Réticulocytes : 74.000/MM³
Bilirubine indirecte : 0,8 Mg/100 ml
Résistances globulaires normales
TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps G₁ fixé sur les globules rouges [TCD positif avec le réactif anti X₁G (+++) négatif avec l'anti M et l'anti C'] et retrouvé libre dans le sérum (IAHP 0).
Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse intense ($T \frac{1}{2} = 6$ j) avec séquestration splénique ($rate_{foie} = 2,5$ au 13e jour).
Hémoglobine alcalino résistante et électrophorèse de l'hémoglobine normales.
- Autres examens :
L'électrophorèse montre une discrète hypogammaglobulinémie (Prot. tot. : 74 % - X₁G : 11 %).
Radiofer : pas d'insuffisance érythropoïétique qualitative ou quantitative.
Scintigraphie splénique : splénomégalie importante mais homogène.

Evolution et traitement

Une corticothérapie est débutée le 23 juillet 1973 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 6 mois. Devant la persistance de l'anémie (GR < 3,5 M) et de l'hémolyse, une splénectomie est pratiquée le 20 février 1974. L'histologie permet de confirmer le diagnostic de lymphose splénomégaly. L'anémie se corrige. L'anticorps G₁ persiste et le TCD devient positif (pendant 7 à 9 mois) avec le réactif anti C'.

En novembre 1974, à l'occasion d'un clocher fébrile, découverte d'images rondes dans les deux champs pulmonaires. La recherche d'un néoplasme viscéral primitif est négative. La biopsie bronchique montre une infiltration lymphoïde sans cellules néoplasiques. Les GR fléchissent ($3,1 \text{ M}$), les gammaglobulines sont trouvées très basses (5 % avec 56 ‰ de protéines totales). Mise en évidence d'une protéinurie de Bence Jones.

De novembre 1974 à avril 1975, le malade reçoit 1 cp/j de chloraminophène et 30 Mg de SOLUPRED. L'anémie est corrigée en 1 mois, le coombs reste inchangé. Les images rondes pulmonaires persistent.

Entre avril 1975 et février 1976, le malade est corticothérapé (Solumedrol 80 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives) et on pratique 4 cures de VABE-ENDOXAN, 7 cures d'ONCOVIN-ENDOXAN, 3 cures d'ENDOXAN seul.

Entre février 1976 et juin 1976, il reçoit 5 cures de CICS. L'anémie n'a pas rechuté, mais il persiste une infiltration interstitielle pulmonaire, responsable d'un syndrome ventilatoire restrictif avec retentissement sur le cœur droit.

En novembre 1977, septicémie à pneumocoque à point de départ otologique avec localisation pulmonaire et hépatique. Régression sous antibiothérapie. Mais récurrence de l'anémie ($2,3 \text{ M}$) et réapparition du C' (donc anticorps $\text{G} + \text{C}'$). Une corticothérapie est reprise pendant 1 mois (MEDROL 40 Mg puis doses dégressives). Les GR remontent à 4 M . A l'arrêt des corticoïdes (17.12.1977), reprise du chloraminophène (2 cp/j).

En mars 1978, nouveau tableau infectieux sans point de départ décelable et régressif sous antibiotiques. Apparition de polyadénopathies. On reprend une corticothérapie (SOLUPRED 20 mg/j) et on augmente le chloraminophène (3 cp/j). Pas de rechute de l'anémie hémolytique : GR : $4,2 \text{ M}$; réticulocytes et bilirubines normaux. Tendance leucopénique (3.200 GB) avec neutropénie (PN : 15 %) et hyperplaquettose (750.000). Disparition du C', persistance du G .

Conclusion

AHAA de type mixte compliquant une hémopathie lymphoïde sécrétante (PBI) à forme hépatosplénique puis ganglionnaire avec localisation pulmonaire et complications infectieuses graves.

L'anémie persistant sous corticothérapie (6 mois) disparaît après splénectomie. Cependant, 2 rechutes surviennent, l'une au cours d'une poussée évolutive de la lymphose, l'autre au décours de complications infectieuses. Ces rechutes restent très sensibles à l'association corticoïdes-immunodépresseurs. Il faut noter la labilité de l'anticorps non G s'opposant à la persistance du G .

OBSERVATION N° 3

GAL... Léon, 55 ans en 1965, est adressé pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Début 1965, apparition d'un subictère puis d'un ictère franc avec grande asthénie et coloration foncée des urines, fin mai.

Entrée à H bis le 1er juillet 1965

- Examen clinique : ictère sans splénomégalie, ni hépatomégalie ni adénopathies. Urines foncées sans décoloration des selles.
- Hémogramme : anémie majeure (950.000 GR) normochrome macrocytaire (Hb : 3,2 g ; HCM : 35 pg ; VGM : 110 μ^3), hyperleucocytose (29.600 GB) avec formule inversée (PN : 43 L : 55 M : 2), plaquettes normales (250.000).
- Myélogramme : moelle riche. Erythroblastose très marquée à tendance macrocytaire. A noter un îlot lymphoïde important sur une lame.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperbilirubinémie indirecte (4,2 Mg %) - fer sérique : 248 μ
 - Hyperréticulocytose périphérique : 243.000/MM³
 - RG osmotique et mécanique diminuées
 - TCDP positif (+++) : présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec le réactif anti X_G (+++), légèrement positif avec le réactif anti non X_G]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHE négative)
 - Pas d'agglutinines froides
 - Le radiochrome confirme l'hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 4$ jours)
- Autres examens :
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Sérologies des virus pneumotropes et de la syphilis négatives.
 - Recherche d'ACAN et de cellules L.E. négative.

Evolution et traitement :

Le malade est transfusé (2 litres de GR). Une corticothérapie est instituée le 3 juillet 1965 : SOLUMEDROL 160 mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 1 an. On associe pendant 1 mois un immunodépresseur (chloraminophène 4 cp puis 3 cp) ; celui-ci est rapidement interrompu devant la survenue d'une leucopénie majeure. L'anémie, l'hyperbilirubinémie et l'hyperréticulocytose disparaissent simultanément au bout de 4 mois de traitement. L'anticorps non X_G disparaît au bout de 2 mois, tandis que l'anticorps X_G, encore présent au bout de 4 mois, a disparu au bout de 7 mois. A noter en octobre 1965 un épisode fébrile avec images pulmonaires infiltratives bilatérales faisant suspecter une tuberculose sans preuve bactériologique. L'évolution sous antituberculeux (9 mois) est favorable en 2 mois.

La corticothérapie est interrompue en juillet 1966 et le malade va parfaitement bien pendant 2 ans.

En août 1968, rechute brutale (1.460.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (4,1 mg %), hyperréticulocytose (146.000), réapparition des deux anticorps γ_G et non γ_G . Le myélogramme montre une lymphocytose autour de 20 %. Le malade est transfusé (1,5 litre de GR). La corticothérapie est reprise : MEDROL 120 mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 3 ans.

L'anémie est corrigée en 2 mois. L'anticorps non γ_G a disparu au bout de 2 mois. L'anticorps γ_G persiste pendant plus de 3 ans puis disparaît. Arrêt de la corticothérapie en octobre 1971.

En décembre 1974, apparaît une lymphocytose sanguine nette (70 % de lymphocytes pour 5.000 leucocytes) avec éléments jeunes et stimulés. En octobre 1975, apparition d'adénopathies cervicales, sus-claviculaires et inguinales et d'une thrombopénie modérée (91.000 pl). En novembre 1975, tableau fébrile avec subictère, pneumopathie sévère. Biologiquement, récurrence de l'anémie hémolytique (2.400.000 GR, hyperbilirubinémie indirecte : 2,1 Mg %) et tableau de L.L.C. (25.000 GB avec 96 % de lymphocytes).

Le tableau se complique d'une hémiplégie droite avec coma sans signes de localisation à l'EEG, quelques éléments blancs dans le LCR. Décès le 25 novembre 1975.

Conclusion

A.H.A.A. type mixte apparue dix ans avant la révélation clinique d'une LLC qui aurait cependant pu être suspectée dès le début sur les données de l'hémogramme et du myélogramme.

L'évolution est marquée par deux rechutes et deux rémissions prolongées (2 ans et 7 ans) obtenues par corticothérapie (4 ans). La dernière rechute survient au cours de la poussée évolutive inaugurale de la L.L.C. qui précède, de peu, le décès de cause neurologique.

OBSERVATION N° 4

CHA... Marcel, 62 ans en 1971, est adressé au Pr REVOL pour exploration isotopique, d'une anémie hémolytique auto-immune symptomatique d'une L.L.C.

Antécédents et histoire de la maladie

Début 1970, découverte d'une L.L.C. traitée par immunodépresseurs (chloraminophène 2 cp/j) par le Dr TAINE.

En octobre 1971, au cours d'une poussée évolutive de la maladie, découverte d'une anémie hémolytique auto-immune. La corticothérapie instituée (MEDROL 40 Mg) fait diminuer la splénomégalie, mais a peu d'influence sur l'anémie.

Entrée à H bis le 21 octobre 1971

- Examen clinique : subictère conjonctival, splénomégalie modérée (1 TD) adénopathies diffuses.
- Hémogramme : anémie (2.570.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 9 g; HCM : 34 pg ; VGM : 108 μ^3). Hyperleucocytose (85.000 GB) avec formule lymphocytaire (PN : 5 L : 95). Plaquettes normales (200.000 pl).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique mais surtout infiltration lymphocytaire marquée (70 %).
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose sanguine : 190.000/MM3
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,4 Mg %
 - R.G. à la limite supérieure de la normale : osmotique (Hi : 5,2 Ht : 3,1) et mécanique (11 %).
 - TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec les réactifs anti γ_G (++) , anti non γ_G (+) , anti C' (+)]
 - Les anticorps ne sont pas retrouvés dans le sérum : IAHP négative.
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse modérée : $T_{\frac{1}{2}} = 20$ jours.
 - L'épreuve au radiofer montre une séquestration splénique modérée : $\left(\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 1,3 \text{ au } 14^{\text{e}} \text{ jour du radiofer} \right)$.
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.

Evolution et traitement

La malade reçoit deux transfusions de 500 cc de GR.

La corticothérapie est poursuivie à plus fortes doses : MEDROL 80 Mg pendant 3 semaines puis doses dégressives. Le chloraminophène est porté à 3 cp/j pendant 18 jours puis poursuivi à 1 cp/j. Ce traitement permet une correction imparfaite de l'anémie (GR stabilisés autour de 3,7 M sans transfusion) et une baisse des globules blancs (13.000) mais aussi des plaquettes (60.000). Réticulocytes et bilirubine se normalisent. Persistance des anticorps qui apparaissent aussi dans le sérum.

On apprend le décès du malade en 1975 dans un tableau de transformation lymphosarcomateuse avec persistance de l'hémolyse.

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C., 18 mois après sa découverte.

Correction imparfaite de l'anémie par l'association corticoïdes immunodépresseurs. Persistance des anticorps.

Décès par transformation sarcomateuse de la L.L.C. et avec probablement rechute de l'hémolyse.

OBSERVATION N° 5

GIN... Albert, né en 1901, suivi par le Dr FAVRE GILLY pour lymphose, présente une anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

En juillet 1955, une adénopathie cervicale biopsiée fait découvrir une leucémie lymphoïde chronique (177.000 GB et 97 % de lymphocytes). Pas d'anémie à cette époque (4.250.000 GR, Hb : 14 g). Abstention thérapeutique.

En janvier 1957, ictère non inventorié.

En janvier 1958, fléchissement des GR (3.800.000 ; 10,8 g d'Hb) et poussée lymphocytaire à 300.000 conduisant à la prescription de chloraminophène : 4 cp/j pendant 2 semaines. Mais l'anémie s'aggrave.

Entrée à l'hôpital des Charmettes le 3 février 1958

- Examen clinique : pâleur, ictère, splénomégalie, adénopathies diffuses.
- Hémogramme : anémie (3.000.000 GR) normochrome normocytaire (Hb : 9,3g ; HCM : 31 pg VGM : 84,3) Hyperleucocytose (320.000 GB) avec lymphocytose (PN : 2 % L : 98 %). Plaquettes : 160.000.
- Myélogramme : infiltration lymphoïde majeure (88 %).
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte (3 Mg %).
Résistance globulaire osmotique à la limite supérieure de la normale (Hi : 5 Ht : 4,4).
TCD pratiqué pour la première fois en février 1965 : TCDP positif (++++) avec présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec le réactif anti γ G (+) et anti non γ G (+)]
Pas d'anticorps libres dans le sérum ; pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines normale.

Evolution et traitement

Le malade est transfusé : il reçoit, le premier mois, 1 litre de sang et 3 litres de GR. Une corticothérapie est entreprise le 15 février 1958 : CORTISONE 100 mg pendant 2 mois, puis doses dégressives pendant 1 mois. Association pendant le premier mois à ACTH (100 puis 50 U/j).

Arrêt le 15 mai 1958. L'anémie est corrigée au bout de 1 mois de traitement. Rate et adénopathies disparaissent. Les globules blancs tombent au-dessous de 80.000.

Rechute le 26 juin 1958, un mois après l'arrêt du traitement (2.000.000 GR). Le malade est à nouveau transfusé (1,5 litre GR fin juin). La corticothérapie est reprise.

Entre le 26 juin 1958 et le 5 juin 1967, la corticothérapie est poursuivie de façon ininterrompue. L'évolution est faite de disparition

transitoire de l'anémie amenant une réduction de la corticothérapie et de rechutes entraînant une augmentation des corticoïdes et des transfusions.

En 1958, 3 rechutes nécessitent des transfusions en février-mars (4,250 litres de GR), en juin (1,5 l de GR) et fin septembre-début octobre (2 litres de sang et 1,750 l de GR).

En 1959, 3 nouvelles rechutes, en mai (1 litre de GR), septembre-octobre (2,5 l de GR) et décembre (1,5 l de sang).

En 1960, 2 rechutes, en juillet (500 cc de GR) et octobre (10 flacons de GR).

En 1961, une seule rechute en novembre (3 fl. de GR).

En 1962, pas de rechute, pas de transfusion.

En 1963, rechute à minima en juillet (1 fl. de GR).

En 1964, rechute à minima en décembre (1 fl. de GR).

En 1965, 2 rechutes en juillet-août (1,5 l de GR) et novembre (1 l de GR).

En 1966 et 1967, pas de rechutes, pas de transfusions, mais nombreux épisodes infectieux, génito-urinaires et pulmonaires, amenant un renforcement de la corticothérapie.

En janvier 1967, seul persistait l'anticorps $\times_G$, très faiblement positif, avec hyperbilirubinémie indirecte.

A noter la normalisation du nombre des leucocytes, début 1961 et son maintien en-dessous de 15.000 jusqu'en juin 1966. Puis nouvelles montées des blancs, restant cependant inférieurs à 50.000.

En juin 1967, tableau de pneumopathie aiguë rebelle aux antibiotiques entraînant le décès.

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C. évoluant depuis 3 ans. L'évolution sous corticothérapie (9 ans) est marquée par de nombreuses rechutes de l'anémie. Le décès, dû aux complications infectieuses inhérentes à la L.L.C. et probablement aggravées par la corticothérapie, survient 2 ans après la disparition de l'anémie alors que l'anticorps $\times_M$ avait disparu et que le $\times_G$ n'était plus que très faiblement positif.

OBSERVATION N° 6

BEA... Raymond, 64 ans en 1968, est adressé pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

En août 1961, à l'occasion d'une hémoptysie probablement tuberculeuse, découverte d'une L.L.C. : splénomégalie, hyperleucocytose (59.000) avec 80 % de lymphocytes, infiltration lymphoïde médullaire (38 %). Abstention thérapeutique.

En juillet 1967, ictère éphémère non inventorié.

En juillet 1968, nouvel épisode ictérique avec asthénie, dyspnée.

Entrée à H bis le 27 juillet 1968

- Examen clinique : ictère, pâleur, splénomégalie (3 TD); micropolyadénopathies cervicales et inguinales.
- Hémogramme : anémie (1.550.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 4,3g HCM : 28,6 pg VGM : 93,1³), hyperleucocytose (91.800 GB) avec lymphocytose (PN : 5 % L : 94 % M : 1 %). Plaquettes normales.
- Myélogramme : moelle pauvre essentiellement lymphoïde sans érythroblastose.
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes bas (2.000/MM³).
Hyperbilirubinémie indirecte 1,5 Mg %.
RG-mécanique abaissée (18 %), osmotique normale.
TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec le réactif anti γ_G (++) et avec l'anti γ_M (+), négatif avec l'anti C']
Les anticorps ne sont pas retrouvés dans le sérum (IAHP négative)
A.A.F. négative.
- Autres examens
Electrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines sériques normales.

Evolution et traitement

De nombreuses transfusions sont nécessaires (volume total : 7 l).

Le traitement d'attaque comporte des corticoïdes (SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 50 jours), de l'ACTH (50 Mg pendant 45 jours), un immunodépresseur (chloramphène 3 cp pendant 60 jours) et un androgène. Au bout de 2 mois, le nombre de GR est remonté à 3.800.000 ; les blancs sont tombés à 20.000, l'anticorps γ_M a disparu tandis que le γ_G persiste sur les GR et dans le sérum.

Le traitement d'entretien comporte SOLUMEDROL (40 Mg), chloramphène (3 cp) et NILEVAR.

Mais au bout d'un mois, leuconeutropénie majeure (700 PN/MM³) compliquée de suppuration pulmonaire multifocale et d'une septicémie à E.Coli entraînant le décès le 10 novembre 1968.

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C. découverte 6 ans plus tôt. Evolution favorable de l'AHAA sous corticoïdes et immunodépresseurs. Disparition de l'anticorps γ_M en 2 mois. Persistance du γ_G .

Décès par complications infectieuses attribuables à la L.L.C. et au traitement.

OBSERVATION N° 7

DAM... Rambert, 61 ans en 1976, porteur d'une L.L.C. depuis 1972, est revu pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

En février 1972, apparition de polyadénopathies faisant découvrir une L.L.C. (120.000 GB - 90 % de lymphocytes ; infiltration lymphoïde médullaire : 70 %). A cette époque, ni anémie, ni thrombopénie. Le traitement comporte des corticoïdes (5 à 10 Mg de SOLUPRED pendant 3 ans) et du chloraminophène (1 à 2 cp pendant 4 ans) permettant le maintien du nombre de GB entre 20.000 et 30.000.

A partir de mai 1976, diminution progressive des rouges qui tombent à 2,5 M début août. Une transfusion de 2 flacons de sang est pratiquée sans grand bénéfice.

Entrée à E bis le 27 août 1976

- Examen clinique : pâleur, subictère, polyadénopathies, splénomégalie (1 TD), hépatomégalie (2 TD), fébricule vespéral (37°8).
- Hémogramme : anémie importante (1.200.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 4,6 g ; HCM : 33 pg ; VGM : 112 μ^3), hyperleucocytose (40.000 GB) avec lymphocytose (PN : 4 L : 96). Plaquettes : 190.000.
- Myélogramme : moelle riche, lignées myéloïdes correctes mais diminuées infiltration lymphocytaire (60 %). Pas de myélofibrose à la biopsie de moelle.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes non augmentés (12.000/MM³).
 - Hyperbilirubinémie modérée (1,1 Mg %) ; fer sérique : 166 μ .
 - R.G. normales.
 - ICDP positif (+) avec présence d'un revêtement globulaire mixte
 - [TCD positif avec le réactif anti γ_G (+) et anti C' (+) ; anti γ_M non testé]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse ne montrent qu'une discrète hypogammaglobulinémie (prot. totales : 62 g/l ; gammaglobuline : 11 %).
 - Sérologies des virus pneumotropes, neurotropes et de la syphilis négatives.

Evolution et traitement

Le malade est transfusé : 2 flacons de GR le 27 août 1976.

Une corticothérapie est instituée (SOLUMEDROL 80 Mg pendant 2 semaines puis 40 Mg/j pendant 7 semaines) associée au chloraminophène 2 cp/j. Début novembre, les G.R. qui étaient remontés au-dessus de 3 M tombent à 2 M (Hb : 7,5 g). Le malade est à nouveau transfusé (6 flacons

de GR dans la première quinzaine de novembre). Les doses de corticoïdes sont augmentées : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 10 jours puis doses dégressives pendant 14 mois. On associe 1/2 à 1 cp/j de chloraminophène. L'anémie est corrigée au bout de 5 mois. La splénomégalie disparaît. Le test de coombs est trouvé négatif début novembre 1977. Les GB restent inférieurs à 15.000 pendant toute l'année 1977. Arrêt des corticoïdes en février 1978. L'évolution est troublée par des complications infectieuses (candidose pulmonaire, infections bronchiques) endiguées par antifongiques, antibiotiques, gammaglobulines (apparition d'une nette hypogammaglobulinémie).

Début 1978, on assiste à une reprise évolutive de la maladie avec poussée ganglionnaire, augmentation des blancs (40.000), anémie progressive (11 g puis 8 g d'Hb) sans signes d'hémolyse. Décès le 24 avril 1978 dans un tableau de candidose pulmonaire rebelle à tout traitement.

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C. après 4 ans $\frac{1}{2}$ d'évolution. Corticothérapie et immunodépresseurs (16 mois) permettent la disparition de l'anémie au bout de 7 mois. La disparition des anticorps est notée au 14e mois. Le décès dû à des complications infectieuses survient au cours d'une poussée évolutive de la L.L.C., apparemment sans récurrence de l'hémolyse.

OBSERVATION N° 8

CHA... Antoine, 69 ans en 1975, est adressé pour anémie avec hyperleucocytose.

Antécédents et histoire de la maladie

Bronchoemphysème et éthylisme.

Suppuration chronique sur prothèse de hanche.

A l'occasion de douleurs angineuses, découverte d'une anémie avec hyperleucocytose en avril 1974.

En juillet 1974, hospitalisation à Roanne pour transfusions (8 flacons). Une corticothérapie est débutée.

En décembre 1974, nouvelles transfusions (4 flacons).

Rechute de l'anémie en février 1975.

Entrée à E bis le 4 mars 1975

- Examen clinique : pâleur, pas d'ictère, pas de splénomégalie, hépatomégalie (3 TD), quelques microadénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.870.000 GR) normochrome macrocytaire (Hb : 10,4; HCM : 37 pg ; VGM : 101,3). Hyperleucocytose (30.400 GB) avec formule lymphocytaire (PN : 9 PB : 1 L : 90). Plaquettes : 160.000/MM³.

- Myélogramme : moelle très riche avec érythroblastose (30 à 35 %) ; lymphocytose modérée (25 à 30 %) avec éléments à chromatine pâteuse. Diminution de la lignée granuleuse.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperrréticulocytose périphérique (50.000/MM³).
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,1 Mg %).
 - R.G. mécanique diminuée (18 %), osmotique limite (Hi : 5,2 Ht : 1,9).
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec le réactif antigamma G (++) et anti C' (+)]
 - Absence d'anticorps libres dans le sérum : IAHP négative. Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales en dehors d'une hypoprotéinémie globale : 57 %.
 - Immunoélectrophorèse des protéines urinaires : présence d'une P.B.J. type A.
 - Sérologie de la syphilis négative.
 - Scintigraphie splénique : splénomégalie modérée homogène.

Evolution et traitement

Le malade est transfusé le 11 mars 1975 : 2 flacons de GR (soit 1 litre). Une corticothérapie est reprise le 5 mars 1975 : SOLUPRED 60 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 2 ans. Elle est associée pendant 2 ans à un immunodépresseur (chloraminophène 3 cp/j puis doses dégressives).

Au bout de 20 jours de traitement, l'anémie est corrigée (GR > 4 M ; Hb > 14 g). Mais à partir de juin 1975 et jusqu'en novembre 1976, les GR se stabilisent à un niveau inférieur (3,5 M avec 11 à 12 g d'hémoglobine) tandis que le nombre des GB et la formule leucocytaire se normalisent. En avril 1975, à noter une phlébite du M.I.G. traitée par héparine puis antivitamines K.

En novembre 1976, nouveau fléchissement des GR (3 millions) motivant une transfusion de 500 cc de GR.

Début 1977 commence la phase terminale avec installation d'une ascite avec oligurie, oedème des membres inférieurs. Envahissement ganglionnaire important à la lymphographie. Biologiquement, perturbation des tests hépatiques (type cirrhose), insuffisance rénale, élévation de la PBJ, apparition d'un constituant monoclonal γ_M ne passant pas dans les urines et, à l'hémogramme, poussée lymphocytaire.

L'anémie reste stationnaire et le bilan d'hémolyse s'est amélioré : pas d'hyperbilirubinémie ni d'hyperrréticulocytose, résistances globulaires normales, disparition du revêtement C', persistance de l'anticorps γ_G .

Malgré le traitement (MEDROL 60 Mg/j pendant 15 jours et 2 cures d'ONCOVIN-ENDOXAN), mort subite le 31 mars 1977.

L'autopsie montre un foie cirrhotique avec ascite et de gros ganglions mésentériques.

Conclusion

AHAA type mixte faisant découvrir une L.L.C.

Amélioration rapide de l'anémie par la corticothérapie associée aux immunodépresseurs.

Disparition du C'. Persistance de l'anticorps γ_G

Décès de cause floue mais probablement par décompensation d'une cirrhose éthylique et poussée évolutive de la L.L.C., de toute façon indépendant de l'AHAA.

OBSERVATION N° 9

BAL... Marcel, 68 ans en 1969, est adressé pour anémie aiguë.

Antécédents et histoire de la maladie

En juin 1963, découverte d'une L.L.C. Adénopathies diffuses. Splénomégalie à 2 TD. L'hémogramme montrait alors une hyperleucocytose à 293.000 GB avec 91 % de lymphocytes, l'absence d'anémie (4.120.000 GR Hb : 12,5 g), plaquettes à 160.000. Le myélogramme montrait une moelle riche avec 80 % d'éléments lymphoïdes adultes.

Le traitement a comporté : Chloraminophène [3 cp/j pendant 9 mois puis cures discontinues jusqu'en août 1969 (5 ans $\frac{1}{2}$) et CORTANCYL 5 à 15 Mg pendant 5 ans, interrompu le 12 février 1969 en raison d'une importante ostéoporose vertébrale. Cet arrêt survient au moment où le nombre de GB amorce une remontée (55.000 au lieu de 20.000). Deux mois après l'arrêt de la corticothérapie, le nombre de GR commence à fléchir (3,3 M). Le 20 août 1969, tableau d'anémie aiguë.

Hospitalisation à E bis le 23 août 1969

- Examen clinique : pâleur, subictère, hépatomégalie et splénomégalie à 4 TD, adénopathies diffuses. Placard Erysipélateux de la cuisse. Hyperthermie à 39°5 - 40.
- Hémogramme : Anémie importante (1700.000 GR) normochrome normocytaire (Hb : 5 g HCM : 29 pg Ht : 16 %). Hyperleucocytose (85.000 GB) avec lymphocytose (PN : 2 % - petits lympho adultes : 98 %). Thrombopénie (68.000 plaq.).
- Myélogramme : infiltration lymphoïde (90 %).
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose : 49.000/mm³
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,4 Mg/100 Ml. Fer sérique : 80 γ /100 cc.
R.G. osmotique limite (Hi : 5,2 Ht : 2,5) mécanique abaissée (20 %).
TCDP positif (++) ; présence d'anticorps γ_G fixés sur les globules rouges (TCD positif (++) avec le réactif anti γ_G , négatif avec les autres) non retrouvés dans le sérum (IAHP ≤ 0). Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens

L'électrophorèse des protéines sériques montre une importante hypogammaglobulinémie (prot. totales : 59 g/l ; gammaglobulines : 5 %).
Sérologie de la syphilis négative. Taux normal d'A.S.L.O.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 1 l de sang + 2,5 l de GR dans les 2 premières semaines. La corticothérapie est reprise le 27 août 1969 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 9 jours puis doses dégressives pendant 3 mois $\frac{1}{2}$.

Les GR remontent au-dessus de 3 M en 2 semaines. Ils sont à 3,8 M au bout de 2 mois de traitement et après 6 semaines sans transfusion. Le TCD reste positif. Apparition du C' et d'Ac libres dans le sérum (IAHP > 1/8). Pas d'agglutinines froides. Les blancs se maintiennent au-dessus de 50.000. Le chloraminophène abandonné est repris devant la disparition de la thrombopénie.

Décès le 30 décembre 1969 dans un tableau d'"oedème cérébral".

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C. découverte 6 ans plus tôt. L'anémie probablement masquée par la corticothérapie se déclare à l'arrêt de celle-ci. Elle est améliorée par la reprise des corticoïdes, mais l'anticorps persiste. Décès de cause neurologique imprécise.

OBSERVATION N° 10

DUT... Antoine, 68 ans en 1972, est adressé pour anémie aiguë et suspicion de L.L.C.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1971, intervention sur adénome prostatique et constatation d'une hyperleucocytose entre 20 et 30.000 avec forte lymphocytose (60 à 70 %).

Depuis juin 1972, asthénie progressive, pâleur, dyspnée d'effort. Hospitalisation le 17 août 1972 à Nantua pour anémie aiguë (1.200.000 GR). Reçoit 4 flacons de sang isogroupe.

Entrée à E bis le 21 août 1972

- Examen clinique : pâleur, splénomégalie 1 TD, ni ictère ni adénopathies, fébricule vespéral..

- Hémogramme : anémie importante (1.650.000 GR) normochrome, normocytaire (Ht : 16 % - Hb : 5 g - HCM : 29 pg). Hyperleucocytose (63.800) avec lymphocytose (PN : 7 PE : 2 L : 80 1 élément lymphoïde jeune). Plaquettes : 180.000.
- Myélogramme et biopsie de moelle : envahissement (70 %) par des éléments lymphoïdes adultes cytologiquement bénins. Bonne représentation des éléments myéloïdes.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose : 27.000/MM³.
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,7 Mg/100 Ml
R.G. quasi normales (osmotique : H : 5,2 Ht : 2,8 ; mécaniques : 10 %).
TCDP positif (+++). Présence d'un anticorps γ_G et de C' fixes sur les globules [TCD positif avec le réactif anti γ_G (++) et anti C' (+), négatif avec l'anti γ_M]. Anticorps non retrouvés dans le sérum (IAHP ≤ 0). Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse modérée ($T \frac{1}{2}$: 17 jours) avec séquestration mixte hépato splénique.
L'étude de la cinétique du fer marqué montre une petite insuffisance médullaire quantitative.
- Autres examens :
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales. Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires montrent l'existence d'une protéinurie de Bence Jones de type Kappa. Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et traitement

Le malade est transfusé (5 litres de GR au cours du premier mois). Une corticothérapie est instituée le 23 août 1972 : MEDROL 80 Mg/j pendant 7 semaines puis doses dégressives pendant 7 autres semaines. Au bout de 10 jours, on associe un immunodépresseur (Chloraminophène 3 cp/j pendant 14 semaines) et de l'ACTH (Synacthène retard : 3 Mg puis 1 Mg par semaine pendant 11 semaines).

Les premiers résultats ne sont obtenus qu'à la fin du 2e mois de traitement : 3 millions de GR, normalisation des blancs. Mais une thrombopénie est apparue (61.000 pl).

Décès brutal le 28 novembre 1972 dans un tableau douloureux abdominothoracique évocateur de nécrose myocardique alors que l'hémogramme montrait : 3.700.000 GR, 8.800 GB et 260.000 plaquettes et que les tests immunologiques montraient la disparition du C' et la persistance du γ_G .

Conclusion

AHAA type mixte compliquant une L.L.C. La corticothérapie (3 mois 1/2) associée aux immunodépresseurs (3 mois 1/2) et à l'ACTH (2 mois) amène une nette amélioration de l'anémie avec disparition de l'anticorps non γ_G , mais avec persistance du γ_G . Décès apparemment indépendant de l'AHAA.

OBSERVATION N° 11

CAN... Marcelle, 81 ans en 1977, est adressée pour L.L.C.,
anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

HTA modérée, traitée depuis 1974 par Spéciatensol.

En février 1977, découverte d'une L.L.C. Un traitement immuno-
dépresseur (Chloraminophène) est institué.

En mai 1977, tableau d'anémie aiguë avec ictère, mal compensé
par de nombreuses transfusions.

Prise en charge à E bis le 4 mai 1977

- Examen clinique : ictère conjonctival, splénomégalie modérée (1 TD) ;
une adénopathie ganglionnaire droite, apyrexie.
- Hémogramme : anémie (1.450.000 GR) normochrome macrocytaire (Hb : 4,9g ;
HCM : 34 pg VGM : 120 fL³). Hyperleucocytose (82.400 GB) avec lympho-
cytose (PN : 3 L : 95 M : 2). Plaquettes : 150.000.
- Myélogramme : moelle riche avec population lymphocytaire prédominante
(85 %). Rares éléments granuleux (8 %) et érythroblastiques (10 %).
- Biopsie de la moelle : infiltration lymphocytaire diffuse associée à
une réaction érythroblastique et à une forte surcharge hemosidérini-
que.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose périphérique : 220.000/MM³.
Hyperbilirubinémie indirecte : 3,1 Mg %. Fer sérique : 200 µg
R.G. osmotique normale, mécanique abaissée (16 %).
TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire χ_G
[TCD positif avec le réactif anti χ_G (++) , négatif avec l'anti
non χ_G et l'anti C']
Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglu-
tinines froides.
- Autres examens :
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.
Sérologie de la toxoplasmose et de la syphilis négative.
Présence d'un anticorps australia. Transaminases normales.
Scintigraphie splénique normale.
Lymphographie : envahissement des ganglions pelviens.

Evolution et traitement

La malade est transfusée : 500 cc de GR le 4 mai.

Une corticothérapie est débutée le 4 mai 1977 (MEDROL 60 Mg/j
pendant 4 mois) ; elle est associée à un immunodépresseur (Chloramino-
phène 3 cp/j pendant 3 mois).

L'anémie évolue favorablement les 2 premières semaines (Hb :
11,2 g). Petite rechute (Hb : 8,5 g) la 3e semaine nécessitant une trans-
fusion (500 cc de GR) puis stabilisation de l'Hb entre 10 et 11 g.

Au bout de 3 mois, disparition de l'hyperbilirubinémie et de l'hypermériducocytose ; persistance d'une fragilité globulaire mécanique et de l'anticorps χ_G .

En août 1977, fléchissement de l'hémoglobine sans stigmates d'hyperhémolyse, mais avec leucopénie faisant évoquer un effet aplasiant du chloraminophène.

Fin Août, apparition d'un zona suivi d'un tableau de méningo-encéphalite probablement zonateuse (albuminorachie 1,20 g ; cytorachie : 80 éléments blancs par MM^3 avec 50 % de PN et 50 % de lymphocytes) entraînant le décès le 9 septembre 1977.

Conclusion

AHAA type χ_G compliquant une L.L.C. 3 mois après sa découverte. Corticoides et immunodépresseurs amènent une amélioration imparfaite de l'anémie. Mais le décès survient rapidement par complications infectieuses inhérentes à la lymphopathie et au traitement.

OBSERVATION N° 12

SAM... Gabriel, 60 ans, est adressé pour anémie et hyperleucocytose.

Antécédents et histoire de la maladie

En février 1964, apparition d'œdème des membres inférieurs avec asthénie, dyspnée d'effort, faisant découvrir une anémie avec hyperleucocytose et lymphocytose.

Entrée à E bis le 24 mars 1964

- Examen clinique : pâleur, splénomégalie (1 TM) microadénopathies inguinales. Pas d'hépatomégalie ni d'ictère.
- Hémogramme : anémie (1.700.000 GR) normochrome normocytaire (Hb : 5,7g ; HCM : 29 pg VG : 1,04). Hyperleucocytose : 122.400 GB avec hyperlymphocytose (PN : 10 L : 90). Thrombopénie : 70.000 pl.
- Myélogramme : moelle peu riche, envahie par 80 % d'éléments lymphoïdes surtout adultes. 10 % de lymphoblastes. Peu d'érythroblastes. Quelques zones d'hyperplasie mégacaryocytaire.
- Bilan d'hémolyse :
Bilirubine indirecte : 1 Mg/100 ml.
Résistances globulaires normales.
TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les globules rouges [TCD positif avec le réactif anti χ_G (+++), négatif avec l'anti non χ_G non retrouvé dans le sérum (IAHT < 0). Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens :

Electrophorèse : protéines totales : 55 g %/‰ Alb : 69,5 % ;
X₁ : 3,5 % - X₂ : 5 % - X₃ : 8,5 % - X₄ : 13,5 %, sans pic monoclonal.

Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 2,5 litres de GR la première semaine.

Le traitement comporte par ailleurs (à partir du 28 mars 1964) :

- immunodépresseurs : Chloraminophène 3 cp/j pendant 7 semaines ;
- corticoïdes : CORTANCYL : 15 Mg pendant 12 jours puis MEDROL 80 Mg pendant 1 mois.

Malgré ce traitement, l'anémie persiste (GR $\leq$ 2,5 M) et de nouvelles transfusions sont nécessaires : 2,5 litres de GR lavés (à noter des éruptions urticariennes à rapprocher de la présence d'un anticorps irrégulier dans le sérum).

Persistance de l'hyperleucocytose (> 100.000) et de la thrombopénie (< 100.000).

Le 11 mai 1964, accident vasculaire cérébral avec hémiplégie G, coma et décès.

Conclusion

AHAA type X_G associée à une thrombopénie, dans le cadre d'une L.L.C. Corticothérapie et immunodépresseurs restent inefficaces. Décès brutal par accident vasculaire cérébral.

OBSERVATION N° 13

PER... Lauriana, 86 ans en 1973, est adressée pour anémie et hyperleucocytose.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1963, intervention sur goître compressif dont la nature est inconnue.

En 1965, découverte d'une L.L.C. traitée pendant 6 ans par corticothérapie.

En mars 1973, asthénie et baisse de l'état général font découvrir une anémie importante (1.900.000 GR).

Entrée à E bis le 10 juillet 1973

- Examen clinique : ictère, rate et foie non perçus, pas d'adénopathies, apyrexie.

- Hémogramme : anémie (2.660.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 28 % Hb : 8,8 g ; HCM : 33 pg). Hyperleucocytose (21.200 GB) avec lymphocytose (PN : 18 PB : 1 L : 79 M : 2). Plaquettes un peu basses (114.000).
- Myélogramme et biopsie de moelle : moelle très pauvre sans anomalies qualitatives.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes non augmentés (15.000/MM³)
 - Bilirubine indirecte non augmentée (0,8 Mg %).
 - Résistances globulaires à la limite supérieure de la normale (osmotique Hi : 5,2 Ht : 1,3 ; mécanique 10 %).
 - TCDP positif (+++). Présence d'un anticorps γ G fixé sur les globules [TCD positif avec le réactif anti γ G (+++), négatif avec l'anti γ M et l'anti C'] et retrouvé libre dans le sérum (IAHP positive).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - L'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie.
 - Sérologie des virus pneumotropes et neurotropes négative.
 - Scintigraphie splénique : importante splénomégalie homogène.

Evolution et traitement

La malade est transfusée les 11, 14, 24 juillet (1 fl. de GR + 2 fl. de sang). Une corticothérapie est débutée le 17 juillet 1973 : SOLUPRED 20 Mg/j pendant 2 mois 1/2 puis doses dégressives.

Au bout d'un mois de traitement, les GR deviennent supérieurs à 3,5 $\bar{M}$ tandis que les blancs tombent à 10.000. Au bout de 2 mois 1/2, l'anémie est corrigée (4,1 $\bar{M}$) ; les RG sont normales ; le TCD reste positif (++) .

Conclusion

AHAA type γ G venant compliquer une L.L.C. évoluant depuis 8 ans (dont 6 sous corticothérapie). La correction de l'anémie est obtenue après 2 mois 1/2 de corticothérapie mais l'anticorps persiste. Le recul est très faible (1 mois 1/2).

OBSERVATION N° 14

PER... Cécile, 67 ans en 1971, est adressée au Pr REVOL pour anémie et splénomégalie.

Antécédents et histoire de la maladie

Thyroïdectomie antérieure pour maladie de Basedow (date ?).
En janvier 1963, curiethérapie sur épithélioma du col.

En janvier 1971 et en avril 1971, syndrome douloureux de l'hypocondre gauche, spontanément régressif.

Le 20 mai 1971, poussée fébrile à 39°6, découverte d'une anémie (3.200.000 GR) avec leucopénie (2.700 GB) et importante splénomégalie.

Entrée à H bis le 3 juin 1971

- Examen clinique : splénomégalie (3 à 4 TD). Hépatomégalie discrète. Ni ictère ni adénopathies. Hyperthermie à 38°. Examen gynécologique normal.
- Hémogramme : anémie (2.790.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,7 g HCM : 32 pg - Ht : 25 %). Tendance leucopénique (4.000 GB) avec polynucléose relative (PN : 75 PE : 1 PB : 1 L : 20 M : 2). Thrombopénie (97.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (45 - 55 %). Infiltration lymphoïde (30 %). Lignées granuleuse et mégacaryocytaire normales.
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes périphériques non augmentés (18.000/MM³).
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,5 Mg/100 Ml).
R.G. normales.
TCDP positif (+) ; présence d'anticorps ($\gamma_M + C'$) fixés sur les GR
TCD positif avec les réactifs anti γ_M et anti C' (+), négatif avec l'anti γ_G non retrouvés dans le sérum (IAHP < 0). Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 9$ j) avec séquestration splénique (au 11e jour : $\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3$)
- Autres examens :
L'électrophorèse montre une hypergammaglobulinémie modérée (prot. totales : 68 g/l ; gammaglobulines : 25 %) d'allure polyclonale.
Splénogramme : fond lymphoïde et monocyttaire avec nombreux macrophages.
Lymphographie : ganglions modérément hypertrophiés de type lymphosique.
Endoscopie oesogastrique, U.I.V., lavement baryté, examen gynécologique, tous normaux.
Recherche d'anticorps antiplaquettes, de leuco et thrombo agglutinines négative.
Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et traitement

La malade est transfusée : 2 flacons de GR le 1er juillet 1971.

Le traitement débuté le 1er juillet 1971 comporte :

- corticoïdes : SOLUDECADRON 8 Mg/j pendant 16 semaines, puis doses dégressives pendant 2 mois (soit environ 6 mois de corticoïdes) ;
- immunodépresseurs : Chloraminophène 2 cp/j pendant 16 semaines puis doses dégressives pendant 19 mois (soit environ 35 mois au total).

Au bout d'un mois de traitement, l'anémie a définitivement disparu. Au bout de 16 semaines, rate et thrombopénie ont également disparu.

On ne dispose pas de nouveau bilan d'hémolyse. Le myélogramme du 20 novembre 1972 montre une moelle riche de formule normale avec 20 % de lymphocytes dans certains champs. A cette même date, rate perçue à 1 TD.

A noter une récurrence de la maladie de Basedow (Dr MORNEX) fin 1973 traitée par Néomercazole.

Décès en mai 1975 d'un accident de voiture, sans constatation de rechute de l'anémie.

Conclusion

AHAA type γ M C', associée à une infiltration lymphoïde médullaire persistante chez une femme porteuse d'une maladie de Basedow. Traitement par corticoïdes (6 mois) et immunodépresseurs (2 mois). Guérison de l'anémie en un mois. Pas de rechute (4 ans de recul).

OBSERVATION N° 15

BRO... Jean, 48 ans en 1971, médecin, est adressé le 10 novembre 1971 au Pr REVOL pour anémie hémolytique acquise

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'antécédents particuliers.

Un mois auparavant, apparition progressive d'une asthénie, d'une dyspnée d'effort, de troubles visuels, puis d'un subictère avec urines acajou. L'examen de sang montre une anémie importante (1.600.000 GR) avec test de coombs direct polyvalent positif.

Le malade entre à E bis, le 10 novembre 1971

- Examen clinique : pâleur, ictère, ni splénomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie importante (1.770.000 GR) normochrome macrocytaire (Ht : 20 % Hb : 5,6 g). Globules blancs normaux (5.000) avec lymphopénie (PN : 74 % PE : 2 PB : 1 L : 3 M : 18 - cellules de Turck : 2). Plaquettes un peu basses : 122.000.
- Myélogramme : moelle riche ; érythrobastose (50 à 70 %) à tendance macrocytaire sans autres anomalies ; lignée granuleuse et mégacaryocytaire normales. Quelques îlots lymphoïdes avec petite plasmocytose.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose sanguine (150.000/mm³).
Hyperbilirubinémie indirecte (2 Mg/100 ml).

R.G. normales (osmotique., mécanique. et acides).

Test de Coombs direct polyvalent positif (+++) et présence d'anticorps de type γ_G et non γ_G ($\gamma_M + C'$) fixés sur les globules rouges. Présence d'anticorps dans le sérum (IAHP positive). Pas d'agglutinines froides.

L'épreuve du radiochrome montre une hémolyse peu intense ($T \frac{1}{2} = 18$ j) avec séquestration splénique franche ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 5,5$ au 15e jour).

- Autres examens :

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent l'existence d'une globuline monoclonale γ_M type lambda.

L'immunoélectrophorèse des protéines urinaires montre l'existence d'une protéinurie de Bence Jones type lambda.

Par ailleurs, sérologies de la syphilis, de la MNI, des virus pneumotropes, des hépatites négatives.

Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

Evolution et traitement

Trois périodes :

- 1e période de 15 mois, dominée par l'anémie qui est guérie par les corticoïdes et terminée par la disparition de l'anticorps γ_G et l'apparition d'une thrombopénie corticosensible ;
 - 2e période de 20 mois, dominée par la thrombopénie avec échec des corticoïdes et succès de la splénectomie ;
 - 3e période dominée par une poussée évolutive de la lymphopathie entraînant le décès.
- première période de 15 mois (du 12.11.1971 au 8.2.1973).

Une corticothérapie est instituée le 12.11.1971 : MEDROL : 120 Mg/j pendant 10 jours, puis doses dégressives pendant 14 mois 1/2 . Le 30 novembre 1971, on associe des immunodépresseurs (Chloraminophène 2 cp/j pendant 11 mois ; 1 cp/j pendant 3 mois).

Sous l'effet de ce traitement et sans transfusion, le nombre des GR dépasse 3 $\bar{M}$ au bout de 10 jours et 4 $\bar{M}$ au bout de 6 mois de traitement.

Réticulocytes et bilirubine se normalisent. Une lymphocytose médullaire (20 à 25 %) s'affirme et le constituant monoclonal γ_M persiste.

Le 26 octobre 1972, au 11e mois de traitement, thrombopénie aiguë (8.000) associée à un discret fléchissement des rouges (3,3 $\bar{M}$) disparaissant après légère élévation des doses de corticoïdes et baisse du chloraminophène.

- deuxième période, de 19 mois 1/2 (du 8.2.1973 au 20.9.1974).

Le 8 février 1973, nouvel épisode thrombopénique majeur (10.000pl) avec purpura, hémorragies muqueuses. Le nombre de GR est stationnaire (3,6 $\bar{M}$), le TCD est plutôt meilleur (disparition de l'anticorps γ_G) mais hyper-réticulocytose (60.000) et hyperbilirubinémie indirecte (2,3 Mg/100 ML). La corticothérapie est poursuivie à plus fortes doses (SOLU-MEDROL : 80 Mg/j pendant 1 mois, puis doses dégressives pendant 3 mois).

Le chloraminophène est interrompu.

Les GR remontent (supérieurs à $4 \bar{M}$) mais la thrombopénie majeure persiste.

L'étude cinétique des plaquettes marquées au chrome 51 montre l'existence d'une séquestration splénique importante. Par ailleurs, mise en évidence d'anticorps antiplaquettaires (titre 1/128).

Une splénectomie est pratiquée le 5 juillet 1973 après arrêt des corticoïdes le 14 juin 1973 (rate : 530 g).

Les résultats sont spectaculaires : normalisation des plaquettes (supérieures à 250.000), des GR (supérieurs à $4 \bar{M}$), des réticulocytes, de la bilirubine et même du TCDP trouvé négatif le 18 juillet 1973. Mais la Macroglobulinémie persiste et l'infiltration médullaire lymphoïde s'accroît. Le chloraminophène (2 cp/j) est donc repris, le 29 novembre 1973, en discontinu (15 jours par mois) pendant 10 mois.

- troisième période (du 20.9.1974 au 12.7.1975) : 10 mois

Récidive de l'anémie (2,3 $\bar{M}$), hyperréticulocytose (113.000), hyperbilirubinémie (2,1). TCDP à nouveau très positif (++) (anticorps γG et C' fixés sur les GR).

La biopsie médullaire montre une infiltration lymphoplasmo-cytaire diffuse caractéristique de la maladie de Waldenström.

Découverte d'images pulmonaires en lâcher de ballon.

Reprise de la corticothérapie (SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 9 mois 1/2) associée au chloraminophène (2 cp/j pendant 7 mois).

Au bout de 2 mois de traitement, l'hémogramme est normalisé et les images pulmonaires ont disparu (localisations lymphosiques probables d'autant que la recherche d'un cancer primitif est restée négative).

Réapparition d'une image ronde parenchymateuse pulmonaire d'abord en mars 1975 disparaissant avec l'élévation des doses de Cortisone, puis en mai 1975, dans un tableau fébrile avec polyadénopathies, douleurs osseuses, anémie, purpura. Le malade subit une cobalthérapie pulmonaire gauche (7.000 rad) et une lymphographie isotopique.

Décès le 12 juillet 1975.

Conclusion

AHAA type mixte (γG + $\gamma M C'$) associée à une thrombopénie auto-immune, au cours d'une maladie de Waldenström.

Evolution sur près de 4 ans, avec un traitement associant corticoïdes (19 + 10 mois), immunodépresseurs (14 mois + 10 mois + 7 mois) et splénectomie.

En ce qui concerne l'anémie, première rémission de 6 mois (guérison de l'anémie, disparition des stigmates de l'hémolyse) après 6 mois de traitement associant corticoïdes et immunodépresseurs. Rechute à minima de l'anémie enrayée par une augmentation des corticoïdes, mais persistance de l'hémolyse qui disparaît après splénectomie.

Disparition de l'anticorps γG après 15 mois de corticoïdes, dont

14 mois avec immunodépresseurs. Disparition du non γ -G après 19 mois de corticoïdes, dont 14 mois avec immunodépresseurs et splénectomie. Réapparition des anticorps lors de la poussée évolutive terminale de la lymphopathie. Quant à la thrombopénie, d'abord sensible à l'association corticoïdes-immunodépresseurs, elle lui devient vite résistante et ne cède qu'après splénectomie.

OBSERVATION N° 16

MAS... Maria, 76 ans en 1967, adressée pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

1961 : ulcère gastrique traité médicalement.

Fin octobre 1967, apparition de vertiges avec ictère faisant découvrir une anémie.

Entrée à l'hôpital, le 7 novembre 1967

- Examen clinique : ictère, pas d'hépatosplénomégalie, pas d'adénopathies, pas d'hémorragie cutanéomuqueuse. Température à 38°.
- Hémogramme : Anémie (2.560.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,8g; HCM : 34 pg VG : 1,05). Discrète hyperleucocytose (9.100 GB) avec lymphocytose (PN : 25 PE : 5 L : 66 M : 4). Thrombopénie (75.000).
- Myélogramme et apposition de moelle : moelle pauvre ou très pauvre. Infiltration importante (entre 30 et 80 %) par des éléments lymphoïdes atypiques à chromatine pâteuse avec quelques mastocytes.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 110.000/MM³.
 - Hyperbilirubinémie indirecte 3,7 Mg/100 ml. Fér sérique 150 γ /100 cc.
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps non γ -G fixé sur les GR
 - TCD négatif avec le réactif anti γ -G, positif (++) avec l'anti non gamma.
 - Présence d'anticorps libres dans le sérum (IAHP +++). Présence d'agglutinines froides (AAF +++).
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse modérée ($T \frac{1}{2}$ = 19 j) avec une questration splénique modérée : rate : 2 au 100 jour. foie
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse montrent l'existence d'une macroglobulinémie γ M Kappa (3.000 Mg % soit 20 fois le taux normal).
 - Présence d'une cryoglobulinémie.
 - Une lymphographie montre des ganglions lombo aortiques suspects.
 - Présence d'anticorps antiplaquettes (méthode de fixation du complément). Pas d'anticorps cytotoxiques. Sérologie de la MNI négative.
 - Latex positif (1/80) - Waaler Rose négatif.

Evolution et Traitement

La malade subit des plasmaphérèses. Elle est transfusée : 8 flacons de GR et un flacon de sang au cours du premier mois ; 4 flacons de GR au cours du 2e mois.

Une corticothérapie est instituée le 11 novembre 1967 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 6 semaines puis doses dégressives pendant 2 mois. Les immunodépresseurs sont adjoints à partir du 1er décembre 1967 : Chloraminophène 3 cp/j pendant 5 semaines puis 1 cp/j pendant 6 semaines. L'adjonction du Chloraminophène semble avoir un effet bénéfique : maintien du nombre de GR au-dessus de $3 \bar{M}$ sans transfusion.

Au bout de 6 semaines de cette association thérapeutique, les GR dépassent $4 \bar{M}$; les plaquettes sont à 180.000, le test de Coombs n'est plus que très légèrement positif, les anticorps libres du sérum et les agglutinines froides ont disparu.

La malade arrête spontanément son traitement à la mi février 1968.

- Le 12 septembre 1968, 7 mois après l'arrêt de son traitement, elle se représente avec un tableau de cholestyite aiguë et une rechute de son anémie (2.200.000 GR) avec ictère à bilirubine indirecte, coombs direct à nouveau positif (++) et thrombopénie (69.000 pl).

Une cholécystectomie est pratiquée (lithiase non pigmentaire). On reprend le Chloraminophène 3 cp/j pendant 11 mois. La malade est transfusée (6 flacons de GR). Correction de l'anémie, de la thrombopénie. Persistance d'un TCD légèrement positif.

- Début août 1969, nouvelle rechute avec anémie à 180.000 GR, thrombopénie (17.000 pl), hyperbilirubinémie indirecte (2,3 Mg %). Coombs direct positif avec anticorps de type non gamma (++) et C' (++) sans agglutinines froides.

La malade est à nouveau transfusée (7 flacons de sang). On réassocie une corticothérapie au Chloraminophène : SOLUMEDROL 80 mg pendant 7 semaines.

Le nombre de GR remonte entre 3 et $3,5 \bar{M}$. La positivité du coombs diminue [C' (+)] mais l'hémolyse persiste (hyperbilirubinémie indirecte, réticulocytes élevés) et les plaquettes restent autour de 60.000.

- Fin septembre, la malade présente un tableau de purpura généralisé (50.000 plaquettes) avec vomissements, subictère à bilirubine mixte, dyspnée. Anémie à $2,8 \bar{M}$. Décès mal expliqué le 6 octobre 1969.

Conclusion

AHA/type $\bar{M}$ C' + agglutinines froides compliquant une lymphopathie proliférative avec macroglobulinémie, type Waldenström. Evolution favorable avec 3 mois 1/2 de corticothérapie et 2 mois 1/2 de Chloraminophène : guérison de l'anémie, quasi disparition de la thrombopénie, disparition des agglutinines froides, persistance d'un discret revêtement globulaire non $\bar{G}$.

Rechute 7 mois après l'arrêt du traitement. Evolution favorable sous Chloraminophène.

Deuxième rechute sous Chloraminophène 11 mois après la première ; amélioration imparfaite sous corticoïdes + Chloraminophène.

Décès brutal mal expliqué après deux ans d'évolution.

OBSERVATION N° 17

BRO... Emilie, 59 ans en 1976, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour anémie aiguë et phlébite.

Antécédents et histoire de la maladie

Hystérectomie pour fibrome en 1959.

Echymoses spontanées en 1974.

Le 23 août 1976, tableau d'anémie aiguë.

Entrée à E bis le 23 août 1976

- Examen clinique : pâleur, subictère, pas de splénomégalie, pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.200.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 90³) leucocytes normaux : 7.000 GB avec formule normale. Plaquettes normales : 230.000.
- Myélogramme : moelle riche avec lymphocytose médullaire (50 %) ; lignées myéloïdes bien représentées.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose : 150.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,8 Mg %) ; fer sérique : 105 γ
 - R.G. normales
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte γ _G et non γ _G TCD positif avec les réactifs anti γ _G (++) et anti non γ _G (+), négatif avec l'anti C'.
 - IAHP négative.
 - Présence d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Électrophorèse et immunoelectrophorèse montrent l'existence d'un constituant monoclonal γ _M.

Evolution et traitement

La malade est transfusée : 2 flacons de GR.

Une corticothérapie est débutée : SOLUMEDROL 120 Mg/j, puis doses dégressives pendant près de 4 mois.

L'anémie est rapidement corrigée, les stigmates d'hémolyse disparaissent ; les agglutinines froides et l'anticorps non γ_G disparaissent ; seul persiste l'anticorps γ_G .

En décembre 1976, l'anémie n'a pas rechuté, mais apparition d'une thrombopénie (9.000 plaq.). La corticothérapie est accentuée : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 3 mois. Les plaquettes sont ainsi maintenues entre 60 et 100.000.

En avril 1977, accentuation de la thrombopénie (38.000) et rechute de l'anémie (2.900.000 GR - 11 g d'Hb) avec réapparition d'une hyperrréticulocytose (42.000), d'un revêtement globulaire mixte (γ_G + $\gamma_M C'$) et d'agglutinines froides dans le sérum.

La malade est transfusée : 2 flacons le 9 mai, 1 flacon de GR le 3 juin. La corticothérapie est un peu accentuée : SOLUPRED 20 à 30 Mg pendant 7 mois 1/2. L'anémie est ainsi imparfaitement corrigée (entre 3.000.000 et 3.500.000 GR ; entre 12 et 13 g d'hémoglobine). La thrombopénie est plus importante (inférieure à 20.000 plaquettes). Persistance des anticorps érythrocytaires. Mise en évidence d'anticorps antiplaquettes (Méthode de la sérotonine marquée).

En novembre 1977, rechute de l'anémie (8,4 g d'Hb). La malade est retransfusée (GR : 500 cc le 21.11 et le 2.12.1977). La corticothérapie est renforcée : MEDROL 80 Mg/j pendant 10 jours puis doses dégressives pendant 5 mois.

L'anémie est à nouveau corrigée, les plaquettes deviennent supérieures à 100.000. L'anticorps érythrocytaire γ_G disparaît tandis que l'anticorps $\gamma_M C'$ et les agglutinines froides persistent (positivité moindre +).

En mai 1978, rechute de l'anémie avec réapparition de l'anticorps γ_G (8 g d'Hb). Plaquettes stationnaires autour de 125.000. Nouvelles transfusions de GR (4 flacons entre le 5 et le 16 mai). Renforcement de la corticothérapie (MEDROL 60 Mg pendant 4 semaines) et adjonction de Chloraminophène : 2 cp/j à partir du 20 mai 1978. L'anémie est à nouveau corrigée ; disparition du γ_G . Persistance de la dysglobulinémie (taux d'IgM plus faible) et de l'infiltration médullaire lymphoïde (40 %).

Conclusion

AHAA type mixte faisant découvrir une maladie de Waldenström avec apparition secondaire d'une thrombopénie auto immune. Evolution suivie sur 2 ans. La corticothérapie continue, amène une première rémission de 8 mois mais n'empêche pas trois rechutes de l'anémie, toutes corticosensibles. Les anticorps ont disparu, tour à tour, pendant de courtes périodes mais sont toujours réapparus lors des rechutes. Bonne stabilisation des plaquettes par les corticoïdes.

OBSERVATION N° 18

LIE... Marie, 82 ans en 1968, est adressé pour traitement d'une anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Fibrome opéré en 1952.

Suivie depuis 1964 pour anémie hémolytique ayant débuté progressivement (asthénie, dyspnée puis subictère) et ayant motivé plusieurs hospitalisations pour transfusions. La malade a suivi une corticothérapie (CELESTENE) pendant une durée inconnue. Début janvier 1968, nouvelle hospitalisation à Montélimar pour anémie aiguë (1.640.000 GR). La transfusion est très mal supportée et arrêtée devant l'apparition de violentes douleurs lombaires.

Entrée à H bis le 8 janvier 1968

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (3 TD), température à 38°5 ; examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : anémie importante (GR : 2.100.000) normochrome, normocytaire (Hb : 7,2 g ; Ht : 18 % ; VG : 1,07). Globules blancs normaux (GB : 4.700 - PN : 60 % PE : 2 % L : 32 M : 4). Plaquettes normales (325.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (50 à 60 %). Pas d'anomalie des lignées granuleuses et mégacaryocytaires. Participation lymphoïde sur certaines lames.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytose sanguine à 92.000.
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,3 Mg/100 ml) ; fer sérique : 202 $\times$
 - R.G. osmotique normale ; mécanique abaissée (14 %).
 - TCDP positif (++) : présence d'un anticorps non $\times$ G ($\times$ M + C') fixé sur les globules. IAHP (37°) négative.
 - Présence d'agglutinines froides (titre : 1/256 avec isoglobules).
 - Spécificité ni anti I ni anti i mais probablement anti HI ou Hi.
 - Epreuve au radiochrome montre une baisse de la 1/2 vie ($T \frac{1}{2}$: 12 j) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 4,5$ au 15e jour).
- Autres examens :
 - Electrophorèse des protéines sériques montre une baisse discrète des protéines totales (56 %/100), l'existence d'un pic monoclonal migrant avec les gammaglobulines (30 %). L'immunoélectrophorèse montre l'existence d'une macroglobulinémie $\times$ M avec chaînes légères Kappa.
 - L'électrophorèse des protéines urinaires montre l'existence d'un constituant δ .
 - L'immunoélectrophorèse est normale.
 - Par ailleurs, sérologies de la syphilis et des virus pneumotropes négatives. Recherche d'ACAN et de cellule LE négative.
 - Caryotype normal.

Evolution et Traitement

Le 13 janvier 1968, un traitement immunodépresseur est institué (Chloraminophène 20 cp/j pendant 10 mois), associé au début à une corticothérapie (SOLUMEDROL : 80 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 3 semaines). Par ailleurs, on pratique 5 plasmaphérèses de 150 cc à la phase initiale et 3 autres secondairement.

L'anémie se corrige imparfaitement (GR entre 3 et 4 millions).

Le 15 novembre 1968, nouvelle poussée de déglobulisation (1.00.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (1,4 Mg %). A cette époque, une cryoglobulinémie est objectivée par coagulation des petits vaisseaux conjonctivaux sous l'effet de la glace. Cette rechute est traitée par la poursuite du Chloraminophène (2 cp/j pendant 11 mois) et la reprise des corticoïdes (SOLUMEDROL : 60 Mg/j pendant 5 mois puis doses dégressives pendant 4 mois). Huit nouvelles plasmaphérèses sont pratiquées, qui transforment l'état de la malade avant même la reprise des corticoïdes.

Les résultats sont lents à se manifester mais au bout de 6 mois de ce traitement, l'électrophorèse est normalisée, les GR sont à 3.500.000 sans hyperbilirubinémie, la rate a disparu mais le TCDP reste positif (++).

En septembre 1969, nouvelle poussée de déglobulisation (1.500.000 GR) entraînant le décès par insuffisance cardiaque le 10 septembre 1969.

Conclusion

AHAA type $\lambda_M C'$ + agglutinines froides au cours d'une macroglobulinémie. Le traitement (corticoïdes, immunodépresseurs, plasmaphérèse) n'a jamais permis la disparition totale de l'anémie. Au contraire, 3 poussées de déglobulisation ont eu lieu dont 2 sous traitement. La dernière a entraîné le décès.

Les anticorps ont toujours persisté.

La particularité de cette observation réside dans l'action favorable des plasmaphérèses chez une malade totalement intolérante aux transfusions isogroupes.

OBSERVATION N° 19

VAU... Marie-Joséphine, 62 ans en 1974, présente une lymphopathie secrétante avec anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

En décembre 1973, consulte pour douleur et oedème de la cheville droite. Le bilan montre alors l'existence d'une anémie (3.270.000 GR ;

Hb : 10,7 g) et d'une dysglobulinémie de type γ_M . Pas d'anomalie des GB et des plaquettes. Un myélogramme montre l'existence d'une lymphoplasmocytose modérée.

A partir de février 1974, la malade est traitée par corticoïdes (CORTANCYL 15 Mg/j) et immunodépresseurs.

A partir d'avril 1974, l'anémie s'aggrave ; les transfusions sont nécessaires (28 flacons de GR entre avril et novembre 1974) permettant de maintenir les GR entre 2,5 et 3,5 M.

En novembre 1974, nouvelle chute des GR (2.080.000 GR ; Hb : 8g). Le myélogramme montre une moelle riche avec forte érythroblastose (50 %), infiltration lymphocytaire "difficile à évaluer numériquement", quelques plasmocytes, quelques formes intermédiaires lymphoplasmocytaires, une nette réaction mastocytaire.

Le bilan d'hémolyse montre l'absence d'hyperméthémoglobulinémie (5.000/MM³), une hyperbilirubinémie indirecte modérée (1 Mg %), des RG normales, un TCDP positif (+++) avec présence d'un auto anticorps γ_G fixé sur les GR non retrouvé dans le sérum. Pas d'agglutinines froides. L'électrophorèse des protéines est trouvée normale.

Evolution et Traitement

La corticothérapie est poursuivie (CORTANCYL 15 Mg/j) ainsi que les transfusions itératives (30 flacons de GR entre novembre 1974 et juillet 1975). Le nombre de GR est ainsi maintenu autour de 3 M avec 11 g d'Hb.

En août 1975, tableau de méningite à levures (cryptococcus néoformans) entraînant le décès.

Le bilan d'hémolyse montrait la persistance de l'anticorps γ_G et l'immunoélectrophorèse la réapparition d'un constituant monoclonal γ_M Kappa.

Conclusion

AHAA type γ_G compliquant une maladie de Waldenström.

Persistance de l'anémie et de l'anticorps malgré la corticothérapie modérée.

Décès par complication infectieuse inhérente à la lymphopathie.

OBSERVATION N° 20

PER... Edouard, 75 ans en 1976, est adressé pour lymphadénie.

Antécédents et histoire de la maladie

1932 : syphilis - 1950 : découverte d'un diabète gras traité par sulfamides.

1972 : à l'occasion d'une baisse de l'état général, découverte d'une AHAA type γ G. Bilan étiologique avec myélogramme négatif. La guérison hématologique et immunologique est obtenue après 3 mois de corticothérapie, en octobre 1972.

En juillet 1976, découverte d'une grosse adénopathie axillaire gauche apparue à la suite d'un épisode polyarticulaire imprécis.

Entrée à E bis le 19 octobre 1976

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie à 3 TD, débord hépatique (1 TD), adénopathies axillaire gauche volumineuse (noix), axillaire droite et inguinales bilatérales plus petites.
- Hémogramme : tout à fait normal.
- Apposition de moelle : moelle riche, érythroblastose modérée (30 %). Autres lignées myéloïdes normales. 10 à 12 % de cellules lymphoïdes stimulées.
- Biopsie de moelle : moelle riche hétérogène sans signes d'envahissement.
- Bilan d'hémolyse : Tous les tests sont normaux.
- Biopsie ganglionnaire : homogénéisation du ganglion avec fibrose discrète. Réaction granulomateuse éosinophile ; participation plasmocytaire et surtout présence de cellules immunoblastiques dont certaines sont binucléées avec gros nucléoles et mitoses fréquentes. Vaisseaux abondants. Le tout faisant évoquer une adénite angio immunoblastique.

Lymphographie isotopique : hypertrophie pathologique des ganglions lombaires et iliaques.

- Autres examens :
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales (pas d'hypergammaglobulinémie).
Fer sérique : 190 γ Fibrinogène : 5,70 g/l
Présence d'anticorps anti nucléaires d'aspect homogène (1/256). Pas d'anticorps anti ADN.

Evolution et traitement

Abstention thérapeutique (corticothérapie brève car mal supportée par ce diabétique).

En août 1977, le malade est revu pour une poussée ganglionnaire avec hyperthermie. Une nouvelle biopsie ganglionnaire permet d'affirmer le Hodgkin.

Décès le 15 octobre 1977 au cours d'une poussée évolutive de la maladie (stade IV).

Conclusion

AHAA type γ G guérie rapidement et totalement mais précédant de 4 ans la survenue d'une maladie de Hodgkin qui entraîne le décès sans rechute de l'anémie hémolytique.

OBSERVATION N° 21

FAR... Marie-Henriette, 65 ans en 1971, est adressée pour bilan d'une anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

Antécédents de phlébite du MID avec oedème résiduel.

En décembre 1970 apparition d'une asthénie avec dyspnée d'effort et pâleur faisant découvrir une anémie (2.400.000 GR).

Entrée à H bis le 7 janvier 1971

- Examen clinique : ictère, ni splénomégalie, ni hépatomégalie ; une grosse adénopathie axillaire droite (taille d'une grosse cerise) ; plusieurs petites adénopathies inguinales droites. Oedème des membres inférieurs. Fébricule vespéral (37°8).
- Hémogramme : anémie (2.230.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,5 g ; HCM : 34 pg ; Ht : 21 %). Leucocytes en nombre normal (5.200) ; polynucléose relative (PN : 78 PE : 1 L : 15 M : 4) ; plaquettes : 160.000.
- Myélogramme : moelle très riche, érythroblastique (60 à 80 %) sans défaut de maturation. Lignées granuleuse et mégacaryocytaire bien représentée. Participation lymphocytaire assez nette.
- Bilan d'hémolyse :
Hypertréticulocytose sanguine : 126.000
Hyperbilirubinémie indirecte : 3,5 Mg % ; fer sérique : 147 γ
R.G. sensiblement normales : osmotique : Hi : 4,9 Ht : 3,1 ; mécanique : 11 %.
TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire C' et probablement $\gamma_M C'$ [TCD négatif avec le réactif anti γ_G , positif avec l'anti non γ_G (++) et l'anti C' (++)]
Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative). AAF négative.
L'épreuve au radiochrome pratiquée après 1 mois de traitement montre une hémolyse modérée ($T \frac{1}{2} = 19,7$ j) sans séquestration splénique.
- Autres examens :
V.S. : 23 %
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines normales.
Absence d'ACAN. Sérologie de la syphilis négative.
Scintigraphie splénique normale.
Une biopsie ganglionnaire pratiquée en mars 1971 montre une homogénéisation du ganglion par une infiltration lymphocytaire dense. A la biopsie de moelle, le tissu myéloïde est envahi, en partie, par d'assez nombreux îlots lymphoïdes évoquant une L.L.C.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 9 flacons de GR entre le 19 janvier et le 25 février 1971. Une corticothérapie est instituée le 14 janvier 1971 : SOLUMEDROL 120 mg/j pendant 9 semaines puis doses dégressives

pendant 4 mois 1/2. On associe à partir du 28 janvier 1971 un immuno-dépresseur (Chloraminophène 3 puis 2 cp/j) pendant 6 mois.

Pendant les 6 premières semaines, le nombre des GR stagne entre 2 et 2,5 $\bar{M}$, l'hémolyse s'accroît (bilirubine > 4 mg %, réticulocytes > 100.000). Les 2 semaines suivantes, l'amélioration est importante. Au bout du 3e mois, l'anémie est complètement corrigée. Au début du 4e mois, les anticorps ont disparu. Arrêt du traitement le 28 juillet 1971 (au bout de 6 mois 1/2). A noter en mai 1971 une phlébite du MIG avec embolie pulmonaire nécessitant la mise sous anti-coagulants.

En novembre 1971, fléchissement des GR (3.200.000). Le 1er décembre 1971, le bilan d'hémolyse est à nouveau perturbé [hyporréticulocytose, hyperbilirubinémie indirecte, TCD positif avec le réactif anti C' (++)]. Une corticothérapie est reprise (SOLUPRED 15 Mg/j pendant 3 mois 1/2) sans grands résultats : en janvier 1972, les GR tombent au-dessous de 3 $\bar{M}$ (transfusion de 2 flacons de GR). Le 8 mars 1972, hypertrophie douloureuse des adénopathies axillaires droites conduisant à une augmentation de la corticothérapie (SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 10 jours) et à un curage ganglionnaire axillaire le 20 mars 1972. Le diagnostic histologique est alors : lymphome non Hodgkinien de type 3. Une cobaltothérapie axillaire complémentaire est donc pratiquée.

Sans autre traitement, les GR se maintiennent entre 3 et 3,5 $\bar{M}$ et atteignent 4 $\bar{M}$ en juillet 1972. Les anticorps disparaissent en juin 1972. Le 12 juillet est débuté un traitement immunodépresseur de consolidation : Chloraminophène 2 cp/j puis doses dégressives pendant une durée totale d'un an.

En novembre 1972, recrudescence de lombalgies apparues en novembre 1971 et découverte d'images lytiques de L3 L4 faisant évoquer l'ostéoporose cortisonique puis une localisation lymphomateuse conduisant à une cobaltothérapie lombaire en juillet 1973.

En octobre 1973, tableau de dyspnée fébrile faisant découvrir une tuberculose pulmonaire nodulo infiltrative excavée bilatérale. De nouvelles tomographies de la colonne lombaire permettent d'affirmer le mal de Pott. Guérison après 18 mois de traitement antibacillaire.

Revue en avril 1977 : hémogramme parfaitement normal.

Conclusion

AHAA type γ_M C' chez une femme porteuse d'un lymphome type 3. Guérison du lymphome par curage ganglionnaire et cobaltothérapie. [Rémission complète (disparition de l'anémie et des anticorps) obtenue après 6 mois de traitement (corticoïdes + immunodépresseurs)].

Rechute de l'anémie 6 mois après l'arrêt du traitement et résistance aux corticoïdes. Guérison spontanée de l'anémie avec disparition des anticorps après exérèse du lymphome et cobaltothérapie. Pas de nouvelles rechutes (5 ans de recul) mais tuberculose pulmonaire et osseuse guérie par chimiothérapie antituberculeuse.

OBSERVATION N° 22

THO... Suzanne, 44 ans en 1964, est adressée au Pr REVOL pour traitement d'une anémie hémolytique compliquant une hémopathie.

Antécédents et histoire de la maladie

1951 : Eruption de nodules cutanés disséminés : histologiquement, infiltration dermique lymphocytaire importante faisant parler de leucémides ou de lymphocytome. Disparition sous radiothérapie.

1952 : Découverte d'adénopathies médiastinales. Biopsie d'une adénopathie axillaire. Disparition de l'architecture ganglionnaire ; amas cellulaires nodulaires formés par des lymphocytes, des prolymphocytes, des cellules réticulaires. Pas de monstruosité cellulaires. Hémogramme toujours normal. Radiothérapie médiastinale avec bon résultat.

1962 : "Tableau de lymphosarcomatose ganglionnaire" (Pr Jean BERNARD). Chimiothérapie avec bon résultat.

Été 1963 : Tableau d'anémie hémolytique aiguë avec auto anticorps, traitée par transfusions et corticothérapie mal supportée et arrêtée. Rechute : 1.100.000 GR.

Entrée à H bis le 10 février 1964

- Examen clinique : ictère, splénomégalie très discrète, pas d'adénopathies, T° : 38°.
- Hémogramme : anémie (2.300.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 6,5g; HCM : 28 pg VG : 0,90). Leucocytes : 4.400 GB avec polynucléose relative (PN : 79 PB : 1 L : 13 M : 7). Plaquettes normales : 210.000.
- Myélogramme : moelle assez riche, érythroblastique sans signes d'hémopathie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 3,3 Mg/100 ml
 - R.G. abaissée, tant osmotique. (Hi : 5,8 Ht : 2,8) que mécanique (12 %).
 - TCDP positif (+++). Présence d'un revêtement globulaire mixte [TCD positif avec le réactif anti γ G (++) et anti non γ G (léger +)]
 - Présence d'un anticorps libre dans le sérum (IAHE $> 1/8$). Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse montrent une hypergammaglobulinémie (prot. tot. : 78 %₀₀ γ glob. : 35 %) de type polyclonal. La lymphographie montre des ganglions prévertébraux très pathologiques type sarcome.

Evolution et Traitement

La malade subit une radiothérapie abdominale (3.500 rad). Elle est transfusée (6 litres de GR dans les 2 premiers mois). Une corticothérapie est instituée le 11 février 1964 : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant

1 mois puis BETNESOL 8 Mg/j pendant 1 semaine et doses dégressives pendant 16 mois.

Au bout de 2 mois, le nombre de GR se maintient autour de 3,5 millions. Bilirubine et RG sont normalisés. L'anticorps non χ G a disparu mais le χ G persiste. La splénomégalie a disparu.

En juillet 1965, nouvelle poussée de déglobulisation sous traitement (4 Mg de BETNESOL par semaine). La malade est transfusée (4 fl. de GR) ; la corticothérapie est accentuée (BETNESOL : 4 Mg/j pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 3 mois). Les GR sont ainsi maintenus entre 2,5 et 3 millions avec une seule transfusion par mois.

Le 4 novembre 1965, déglobulisation intense (1 million de GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (2 Mg %), hyperréticulocytose ($137.000/\text{MM}^3$), TCD positif de type χ G. De nouvelles transfusions (6 fl. de GR), l'augmentation de la corticothérapie (BETNESOL 8 Mg/j pendant 4 mois puis doses dégressives pendant 5 mois 1/2) amènent une stabilisation des GR autour de 3 millions. L'association en juin 1966 de Chloraminophène est suivie de la négativation du TCD en juillet.

Le 17 août 1966, hémorragie méningée avec séquelles trophiques et comitiales. Fracture transtrochantérienne du fémur dans les suites (rôle d'une ostéoporose cortisonique probable). Et aussi rechute de l'anémie avec TCD à nouveau positif. De nouvelles transfusions sont nécessaires et le Chloraminophène est poursuivi pendant 9 mois sans corticoïdes.

En mai 1967 : nouvelle poussée de déglobulisation (1.500.000 GR) avec réapparition de l'anticorps non χ G. Les transfusions (3 fl. de GR) et l'augmentation du Chloraminophène (3 cp/j) font remonter les GR qui se stabilisent entre 2 et 2,5 millions avec une transfusion mensuelle.

Décès le 5 mars 1968 alors que la malade est toujours anémique et très éprouvée par les séquelles neurologiques.

Conclusion

AHAA de type mixte compliquant un probable lymphome non hodgkinien à évolution lente.

Pendant 5 ans, l'anémie persiste malgré corticoïdes et immunodépresseurs. L'évolution est perturbée par 5 poussées hémolytiques dont l'une contemporaine d'une hémorragie méningée. L'anticorps χ G a toujours persisté alors que le non χ G a disparu pendant 3 ans. La cause exacte du décès ne nous est pas connue.

OBSERVATION N° 23

GAB... Paule, 39 ans en 1951, est adressée pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

1938 : érythème noueux et pleurésie.

1939 : péritonite tuberculeuse.

Le 13 août 1951, asthénie, dyspnée, température à 38°5, ictère avec urines foncées, font découvrir une anémie (1.700.000 GR).

Entrée à H bis le 21 août 1951

- Examen clinique : pâleur, subictère, ni adénopathies, ni hépatosplénomégalie.
- Hémogramme : anémie (1.800.000 GR) hypochrome, macrocytaire (Hb : 4 g ; HCM : 22 pg ; VGM : 100 μ^3). Leucocytes en nombre normal (7.000 GB) avec polynucléose relative (PN : 84 PE : 1 L : 13 M : 2). Plaquettes : 250.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (50 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique (520.000/MM³).
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 2 Mg %
 - R.G. osmotique diminuée : Hi : 6 Ht : 3,8
 - TCD positif à froid, se négativant à chaud. On trouve des agglutinines froides dans le sérum. Il s'agissait probablement d'un anticorps α_{MC} .

Evolution et Traitement

La malade est transfusée.

L'anémie se corrige progressivement sans corticothérapie : le 13 septembre : 4.050.000 GR avec 12 g d'Hb ; le 28 décembre : 3.900.000 GR, 12,8 g d'Hb. Disparition de l'ictère, atténuation des signes généraux. La malade est revue 13 ans plus tard, en septembre 1964, avec un hémogramme et un bilan d'hémolyse tout à fait normaux.

En novembre 1967, découverte d'adénopathies dans la région axillaire gauche et d'une masse lombaire gauche superficielle. L'histologie est en faveur d'un "sarcome lymphoblastique" correspondant à un lymphome non hodgkinien de type 2 ou 3 de la classification actuelle. Une cobaltothérapie est pratiquée sur la masse lombaire (2.000 rad) qui régresse complètement et sur le creux axillaire gauche (2.000 rad). Pas de rechute de l'anémie. Va bien jusqu'à l'été 1972.

En août 1972, rechute de l'anémie (2.700.000 GR) sans hémolyse (réticulocytes, bilirubine, test de coombs normaux) mais avec formule inversée : 4.600 GB avec PN : 16 % L : 70 % M : 14 %. La malade reçoit alors 4 flacons de sang.

En septembre 1972, tableau de leucose aiguë avec, cliniquement, pâleur et ecchymoses diffuses, biologiquement anémie (2.800.000 GR, 8,4 g d'Hb), thrombopénie (5.000 pl), hyperleucocytose (18.000 GB) avec

leucoblastose périphérique (leucoblastes 60 % - PN : 6 % - PB : 1 % - L : 29 % - L. stimulés : 4 %), aspect évocateur de leucémie aiguë lymphoblastique à la biopsie de moelle.

Le traitement comportant vincristine, rubidomycine, de la cortisone (1 cure en attaque + 15 cures de consolidation) permet d'obtenir une rémission partielle (normalisation de l'hémogramme, persistance d'une infiltration médullaire).

En août 1973, rechute de la leucose avec à nouveau leucoblastose périphérique, pancytopenie, mal enrayée par la chimiothérapie.

Décès le 24 août 1973.

Conclusion

AHAA type χ_{MC} + agglutinines froides régressive spontanément précédant de 16 ans l'apparition d'un lymphome non hodgkinien type 2 ou 3 et précédant de 21 ans l'apparition d'une leucose aiguë lymphoblastique, ayant entraîné le décès.

OBSERVATION N° 24

MAR... Louis, 55 ans en 1969, est adressé au Pr REVOL pour AHAA récidivante et splénomégalie persistante.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'antécédents familiaux hémolytiques chez cet Italien de Venise.

Pleurésie tuberculeuse à l'âge de 40 ans.

En janvier 1969, après 2 clochers fébriles à 40°, installation d'une asthénie intense avec pâleur, subictère conjonctival, splénomégalie (3 TD). Découverte (Dr EXBRAYAT) d'une anémie (2.500.000 GR ; Hb : 9,2 g) sans thrombopénie mais avec hyperleucocytose (13.800 GB) et formule lymphocytaire (PN : 27 % L : 66 %). Erythroblastose médullaire. Hyperréticulocytose périphérique (300.000/MM³). Hyperbilirubinémie indirecte (1,3 Mg %). Fragilité globulaire osmotique (Hi : 5,4 Ht : 4). Mais test de coombs négatif et absence d'agglutinines froides.

Le malade est transfusé début février ; une corticothérapie est débutée : SULFONEURIL 80 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 2 mois. L'anémie disparaît (4.500.000 GR). Les réticulocytes diminuent mais l'inversion de la formule leucocytaire et la splénomégalie persistent.

Le 13 mai 1969, 15 jours après l'arrêt des corticoïdes, rechute de l'anémie (2.700.000 GR) avec hyperréticulocytose (500.000/MM³) et découverte d'agglutinines froides. La corticothérapie est reprise :

SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 3 mois 1/2. Correction de l'anémie et de la réticulocytose en 2 mois. Arrêt des corticoïdes début octobre 1969.

Entrée à H bis le 17 novembre 1969

- Examen clinique : examen négatif en dehors de la persistance d'une splénomégalie (3 TD).
- Hémogramme : Disparition de l'anémie (4.430.000 GR ; Hb : 14 g). Persistance d'une hyperleucocytose (12.000 GB) avec formule inversée. Pas de thrombopénie.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose modérée (35 %) ; petite eosinophilie (12 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
Pas d'hyperméridulocytose (14.000/MM³)
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte.
RG normales.
TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps γ_{MC} fixé sur les GR
TCD positif avec le réactif anti γ_M (+) et anti C' (+), négatif avec l'anti γ_G non retrouvé dans le sérum (pas d'agglutinines froides). Mais à noter une IAHP positive (1/6e).
Hb alcalino résistante : 1,9 %. Pas de GR acido-résistants.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse modérée ($T_{1/2} = 20,8$ j) avec séquestration splénique très modérée ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 1,4$ au 15e jour).
- autres examens :
Électrophorèse des protéines sériques normale, mais forte élévation des IgM au dépens des IgG et des IgA à l'immunoélectrophorèse.
L'immunoélectrophorèse des protéines urinaires est normale.
Recherche d'ACAN et de cellules L.E. négative. Latex, Waaler Rose négatifs. Sérologies de la syphilis, de la MNI, de la toxoplasmose et de la rubéole négatives.
Splénogramme essentiellement lymphoïde avec quelques cellules basophiles et quelques plasmocytes.
La lymphographie montre une discrète hypertrophie homogène des ganglions lombo-aortiques.

Evolution et traitement

La corticothérapie est reprise : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 4 mois. On associe un immunodépresseur (IMURAN 2 cp/j pendant 6 semaines puis 1 cp pendant 2 mois). Le nombre de GR est ainsi maintenu supérieur à 4.500.000 mais le TCD reste positif, la splénomégalie augmente, une thrombopénie apparaît.

Une splénectomie est pratiquée le 14 avril 1970. L'examen histologique de la rate (790 g) montre une hyperplasie de la pulpe blanche avec gros nodules lymphocytaires et pulpe rouge congestive avec hyperplasie des cordons de Billroth. La P.B.F. montre des îlots lymphocytaires débordant les espaces portes et infiltrant les travées et les sinusoides.

Les suites sont excellentes ; le malade, sans traitement depuis le 7 avril 1970, ne se réanémie pas. Le nombre de plaquettes se normalise. Réticulocytes et bilirubine restent normaux. Persistance d'une discrète hyperleucocytose mais la formule s'est normalisée.

Le TCD se négative le 21 mars 1972, à l'issue d'une corticothérapie de 5 mois (CORTANCYL : 15 Mg puis doses dégressives) instituée du 17 août 1971 au 20 janvier 1972 devant la persistance de l'anticorps et l'existence d'un prurit rebelle à tout traitement.

En décembre 1974, une voix bitonale et un syndrome de la veine cave supérieure font découvrir une sténose de la bronche segmentaire apico-dorsale droite avec masse gangliotumorale satellite. Aucun examen histologique n'a pu être fait. La cobaltothérapie amène la disparition du syndrome cave et la diminution de la masse tumorale.

En février 1975, découverte d'une masse de l'hypochondre droit ; l'histologie montre qu'il s'agit d'une "tumeur sarcomateuse à composante histiocyttaire". En avril 1975, découverte d'une masse pelvienne avec algies de type néoplasique. La cobaltothérapie abdominale et pelvienne, associée à la chimiothérapie, n'empêche pas l'évolution de ces 2 masses tandis que les lésions pulmonaires sont stabilisées. Une anémie avec thrombopénie est apparue à la suite de ces traitements, sans facteur hémolytique.

Décès au début du mois de mai 1975.

Conclusion

AHAA type $\chi_M C'$ + agglutinines froides, survenant près de 6 ans avant un processus tumoral (soit lymphome non Hodgkinien à localisation médiastinale et abdominale, soit lymphome non Hodgkinien abdominal + néoplasme bronchique).

Guérison de l'anémie au bout de 5 mois de corticothérapie.

Consolidation obtenue par la poursuite des corticoïdes (7 mois) associés aux immunodépresseurs (3 mois 1/2).

Une splénectomie suivie d'une corticothérapie complémentaire (5 mois) aboutit à la disparition de l'anticorps.

Décès des suites du processus tumoral, sans rechute de l'anémie hémolytique.

OBSERVATION N° 25

LAB... Librada, 56 ans en 1974, d'origine espagnole, est adressée pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Début juillet 1974, apparition d'une asthénie progressive, associée, fin août, à un subictère conjonctival. Découverte, début septembre,

d'une anémie (1.500.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte et splénomégalie.

La malade reçoit 3 flacons de GR.

Entrée à E bis le 30 septembre 1974.

- Examen clinique : ictère franc, splénomégalie (1 à 2 TD), pas d'adénopathies, apyrexie.
- Hémogramme : anémie (2.050.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb:6,9 g; HCM :34,2 pg ; VGM : 96^{fm3}). Leucopénie (2.900 GB) avec : PN : 71 % FE : 1 % L : 27 % M : 1 %. Plaquettes normales : 200.000.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose normochrome (60 %), diminution des éléments granuleux. Mégacaryocytes normaux.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes discrètement augmentés : 22000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 2,8 Mg/100 ml. Fer sérique : 115 μ /100cc R.G. normales.
 - TCDP positif (+) ; présence d'un revêtement globulaire de type C'
 - [TCD positif avec le réactif anti C' (+), négatif avec l'anti-gamma G]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum.
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome (faite après 6 semaines de corticothérapie) montre une hémolyse moyenne (T $\frac{1}{2}$: 13 jours) avec séquestration mixte hépatosplénique.
- autres examens VS : 37 %
 - Electrophorèse normale.
 - Recherche d'ACAN, de cellules LE, d'anticorps antimitochondries négative. Présence d'anticorps anti muscles (titre : 20). Sérologie de la MMI négative. Sérologie des virus pneumotropes négative sauf pour le virus de la grippe A (1/16) mais vérification au bout de 15 jours non faite.

Evolution et traitement

La malade reçoit 500 cc de GR le 8 octobre 1974.

Une corticothérapie est débutée le 7 octobre 1974 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives.

Adjonction d'ACTH le 4 novembre 1974 : Synacthène 1 Mg tous les 2 jours pendant 2 mois 1/2.

Malgré ce traitement, le nombre de GR stagne entre 2 et 2,5 M
Le 17 janvier 1975, après 3 mois de corticothérapie, anémie majeure (800.000 GR) à l'occasion d'une pneumopathie à Friedlander avec décharge bactériémique.

La malade est transfusée (1 litre de GR).

On augmente la corticothérapie : MEDROL 80 Mg/j pendant 10 jours puis doses dégressives pendant 9 mois.

Au bout de 2 mois, la malade n'est plus anémique (4.020.000 GR - 13,6 g d'Hb) et le bilan d'hémolyse est normalisé avec TCD négatif.

Arrêt de la corticothérapie début novembre 1975.

Pas de rechute 6 mois plus tard (23 mars 1976).

En 1978, gastrectomie totale pour lymphome non Hodgkinien de type 4. Décès en mai 1978, malgré la chimiothérapie complémentaire (C.I.C.S.).

Conclusion

AHAA type non γ G découverte plus de 3 ans avant un lymphome non Hodgkinien de type 4. La corticothérapie (12 mois), peu efficace dans les 3 premiers mois, amène finalement la disparition de l'anémie et de l'anticorps. Le décès est dû au lymphome. Pas de rechute de l'AHAA.

OBSERVATION N° 26

LIB... Séverine, 73 ans en 1975, est adressée au Dr BOTHIER pour anémie et autoagglutination des hématies.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'autres antécédents que des troubles vasomoteurs des extrémités survenant au froid et d'apparition récente. Pendant l'été 1975, installation d'une asthénie faisant découvrir une anémie.

Adressée au Dr BOTHIER le 23 octobre 1975

- Examen clinique : pas d'ictère ni hépatosplénomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie (3.110.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9,9g; HCM : 32 pg ; VGM : 96 μ^3). 6.100 leucocytes avec formule inversée (PN : 30 PE : 2 L : 39 M : 26 ; lymphos stimulés 2 ; plasmocytes 1). Plaquettes normales.
- Myélogramme : moelle de densité correcte avec nette érythroblastose (40 %) et plasmocytose (10 %) d'aspect sécrétoire. Pas d'autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,6 Mg %).
 - R.G. normales
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps non γ G, probablement β M C' fixé sur les GR TCD positif avec le réactif anti non γ (++) et anti C' (++) , négatif avec l'anti γ G
 - Présence d'agglutinines froides (titre 1/64^e). IAHP négative.

- Autres examens :

Electrophorèse des protéines sériques normales.

Evolution et traitement

La corticothérapie est instituée : CORTA.CYL 60 Mg pendant 10 jours, puis doses dégressives pendant 1 mois 1/2.

L'anémie est corrigée et la malade arrête son traitement.

Fin mars 1978, apparition de polyadénopathies qui augmentent progressivement de volume et deviennent compressives.

Le ~~biopsie~~ ganglionnaire, en juillet 1978, montre qu'il s'agit d'un lymphome non Hodgkinien de type 4.

A noter qu'il n'y a pas de rechute de l'anémie et que le test de coombs direct est négatif.

Décès le 8 juillet 1978 dans un tableau de détresse respiratoire.

Conclusion

AHAA type $\tilde{X}_M C'$ + agglutinines froides survenant 30 mois avant l'apparition d'un lymphome non Hodgkinien type 4. Disparition de l'anémie, de l'hémolyse et des anticorps après une corticothérapie brève. Pas de rechute de l'anémie. Décès par évolution maligne du lymphome, en juillet 1978.

OBSERVATION N° 27

SER... Claire, 73 ans en 1974, née de parents Italiens, est adressée pour bilan d'une anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Variole à l'âge de 3 ans.

Infarctus myocardique septal à l'âge de 67 ans.

En juin 1974, installation d'une asthénie, associée, en juillet, à un ictère, faisant découvrir une anémie hémolytique. Un bilan radiologique digestif reste négatif.

L'anémie est corrigée par une transfusion de 3 flacons de GR.

Entrée à E bis le 20 septembre 1974

- Examen clinique : rate perçue en fin d'inspiration, ni hépatomégalie, ni adénopathies, ni ictère. Pas de signes d'hyperthyroïdie.

- Hémogramme : 4.960.000 GR avec hypochromie (Hb : 11,1 g ; HCM : 21,9 pg) et microcytose (VGM = 70³). Globules blancs à 4.100 avec formule normale (PN : 65 L : 28 M : 7). Plaquettes à 210.000.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (40 %) avec hypochromie, polychromatophilie, hématies à granulations basophiles. Lignées granuleuses et mégacaryocytaires normales. Petite lymphocytose (15 %).
- Coloration de Perls - fer extra érythroblastique +++ ; 85 % de sidéroblastes sans Ring-Cells.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes périphériques : 6.000/MM³
 - Bilirubinémie indirecte : 1 Mg/100 Ml. Fer sérique : 120 % /100 cc.
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) avec revêtement globulaire type γ G + C'
 - TCD positif avec les réactifs anti γ G (++) et anti C' (++)
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP < 0)
 - Pas d'agglutinines froides (AAF < 0)
 - Hb alcalino résistante : 3,8 % 6 % d'Hb A₂
 - Electrophorèse de l'hémoglobine normale.
- Autres examens V6 : 25 %
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Sérologie des virus pneumotropes et neurotropes négatives.
 - Recherche de cellules LE, d'ACAN, d'anticorps anti muscles lisses et antimitochondries, négative.
 - Absence de l'antigène Australia et de son anticorps.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 27 septembre 1974 : SOLUPRED 20 mg/j puis doses dégressives pendant une durée totale de 2 mois 1/2. Elle est interrompue le 15 décembre 1974 devant la survenue d'une hépatite (SGOT et SGPT supérieures à 2.000 mUi ; absence de l'antigène Australia).

Un mois après l'arrêt du traitement, on note un fléchissement des GR (3.600.000). La reprise des corticoïdes permet d'enrayer cette récédive (5.200.000 le 15 mai 1975).

Début 1976, tableau de lymphadénie diffuse avec splénomégalie, faisant découvrir un lymphome non hodgkinien. L'évolution se fait vers l'infiltration médullaire et sanguine, type leucosarcomatose compliquée de pancytopenie avec manifestations infectieuses et hémorragiques entraînant le décès le 29 février 1976.

Conclusion

AHAA type mixte survenant 18 mois avant l'apparition d'un lymphome non Hodgkinien entraînant le décès.

Evolution favorable de l'anémie sous corticothérapie.

OBSERVATION N° 28

CHA... Lucienne, 45 ans en 1963, est adressée pour anémie et adénopathies.

Antécédents et histoire de la maladie

En décembre 1955, découverte d'adénopathies cervicales basses droites. La biopsie permet d'évoquer (Dr NOEL) une lymphogranulomatose maligne. A la même époque, la malade présente un eczéma généralisé traité par les corticoïdes (CORTANCYL 10 à 20 Mg) jusqu'en juillet 1962. Les adénopathies restent stationnaires.

En août 1962, asthénie et dyspnée d'effort font découvrir une anémie (2.000.000 GR) qui est traitée par la vitamine B12.

En novembre 1962, persistance de l'anémie et apparition d'un ictère. Un nouveau prélèvement ganglionnaire est en faveur d'une lymphogranulomatose maligne. En janvier 1963, aggravation du tableau clinique.

Entrée à H bis le 15 janvier 1963

- Examen clinique : ictère, adénopathie cervicale basse, droite, dure, non douloureuse, de la taille d'une prune ; splénomégalie (3 TD).
- Hémogramme : anémie (950.000) normochrome, normocytaire (Hb : 3,2g ; HCM : 33 pg ; VGM : 90³). 9.000 leucocytes avec lymphopénie et myélémie (PN : 84 % PE : 1 L : 7 M : 3 ; Métamyelo : 3 ; Myélocytes : 2). Plaquettes normales (190.000).
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (48 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte : 10 Mg %)
TCDP positif ; présence d'un anticorps γ G TCD positif avec le réactif anti γ G ; négatif avec l'anti non γ non retrouvé dans le sérum (IAHE négative).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
Adénogramme plus en faveur d'une lymphopathie que d'une maladie de Hodgkin.
Splénogramme : rate myéloïde à dominante érythroblastique.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée (3 litres de GR). Une corticothérapie est instituée (SOLUMEDROL : 80 Mg).

Le 30 janvier 1963, rupture splénique spontanée.

Conclusion

AHAA type γ G compliquant un tableau d'adénopathies malignes mal étiquetées, probablement lymphome non hodgkinien, avec splénomégalie non uniquement hémolytique dont la rupture spontanée a rapidement entraîné le décès.

OBSERVATION N° 29

YZA... André, 35 ans en 1967, est adressé pour bilan d'une anémie hémolytique chronique.

Antécédents et histoire de la maladie

juin 1964 : Salmonellose traitée par Tifomycine

juin 1965 : Ictère hémolytique. Corticothérapie (20 à 40 Mg) avec bon résultat sur l'état général.

décembre 1966 : rechute de l'anémie (2.400.000 GR) avec splénomégalie non améliorée par 40 Mg de CORTANCYL.

Entrée à E bis le 9 janvier 1967

- Examen clinique : pâleur. Splénomégalie à 3 TD. Hépatomégalie (2 TD) pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie (1.540.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 4,8g ; HCM ; 30 pg ; VG : 1). Leucopénie (3.000 GB) avec polynucléose relative (PN : 85 L : 12 M : 3). Plaquettes normales (200.000 pP)
- Myélogramme : moelle riche. Erythroblastose marquée (50 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 84.000/MM³
 - Pas d'hyperbilirubinémie indirecte : 0,9 Mg/100 Ml
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps non γ G fixé sur les GR [TCD négatif avec le réactif anti γ , positif (+) avec le réactif anti non γ G]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHT $\leq$ 0)
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens VS : 75 %
 - L'électrophorèse ne montre qu'une discrète élévation des α_1 et α_2 globulines.
 - Sérologies de la MNI, de la brucellose, de la typhoïde, de la syphilis négatives.
 - Recherche d'ACAN négative.
 - Splénoграмme : riche et polymorphe évoquant une réticulite bénigne.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 1 litre de GR.

Une corticothérapie est reprise le 9 janvier 1967 : MEDROL 40 Mg/j pendant 3 semaines. Le Médrol est arrêté devant l'apparition d'un diabète cortisonique. Aussitôt, rechute de l'anémie motivant une transfusion (500 cc GR) et une reprise des corticoïdes (MEDROL 60 Mg/j). Les GR remontent au-dessus de 3 M.

Le 23 mars 1967, hyperthermie à 40, avec foyers infectieux pulmonaire et otologique (à rapprocher d'une leucopénie à 1.500 GB) ictère

à bilirubine directe. GR stables à 3 M. TCD négatif. La biopsie de moelle montre une moelle riche avec populations myéloïdes bien représentées et une prolifération réticulaire de cellules dystrophiques.

Décès fin avril 1967.

Conclusion :

AHAA type non γ _G (probablement γ _{MC'}) difficile à classer sur le plan étiologique. La corticothérapie gênée par un diabète (révélé par elle) amène une amélioration de l'anémie et une disparition de l'anticorps. Décès par complications infectieuses.

OBSERVATIONS N° 30

BOU... Jacob, 67 ans en 1968, est adressé pour anémie hémolytique auto immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Lithiase rénale gauche découverte en 1965.

En janvier 1966, exérèse d'une tumeur paravertébrale dorsolombaire droite, étiquetée réticulosarcome. Cobaltothérapie post opératoire.

En novembre 1968, lors du bilan précédant l'intervention sur la lithiase rénale, découverte de l'anémie hémolytique.

Entrée à H bis le 14 novembre 1968

- Examen clinique : entièrement négatif.

- Hémogramme : anémie (3.150.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,9 g ; HCM : 28 pg ; VGM : 90 μ ³). 6.000 leucocytes avec polynucléose relative et plasmocytémie (PN : 71 PE : 8 L : 14 M : 5 ; plasmocyte : 1). Plaquettes normales.

- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (40 %) sans autres anomalies des lignées myéloïdes. Petite réaction plasmocytaire.

- Bilan d'hémolyse :

Réticulocytes non augmentés (3.000/MM³)

Bilirubine indirecte et R.G. normales.

TCDP positif (+) ; présence d'un anticorps γ _G fixé sur les GR. [TCD positif avec le réactif anti γ _G (+), négatif avec l'anti non γ _G] et retrouvé libre dans le sérum (IAHP positive au 1/8e).

Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens : US : 28 %

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires normales.

Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est débutée le 4 décembre 1968 : CORTANCYL 5 à 15 Mg/j. L'anémie est guérie au bout de 2 mois de traitement. Le test de Coombs est trouvé négatif au bout de 4 mois.

Entretemps, le 24 décembre 1968, le malade a été opéré d'une tumeur du triangle de Scarpa droit avec cobaltothérapie post-opératoire. L'examen anatomique de la pièce opératoire et la reprise des lames de 1966 permettent de conclure à un plasmocytome récidivant.

Les bilans, radiologique osseux et protéique, sont normaux.

Le myélogramme est inchangé.

Malade perdu de vue le 28 mars 1969. Il n'était pas anémique.

Conclusion

AHAA type χ_G chez un malade porteur d'un plasmocytome récidivant.

Evolution favorable sous corticothérapie : guérison de l'anémie en 2 mois ; disparition de l'anticorps notée au 4e mois.

OBSERVATION N° 31

BAD... Roger, 60 ans en 1969, est adressé pour tableau de lymphadénie avec baisse de l'état général.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1939, R.A.A. compliqué d'une petite insuffisance mitrale.

En décembre 1968, baisse de l'état général (asthénie, amaigrissement de 10 kg), état fébrile évoluant par poussées, rash cutané d'allure morbilliforme ou urticarienne très prurigineux.

En janvier 1969, apparition d'adénopathies diffuses avec hépatosplénomégalie.

Entrée à H bis le 13 janvier 1969 :

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (2 TD), hépatomégalie (4 TD) et adénopathies généralisées dures, mobiles, indolores, grosses comme une cerise
- Hémogramme : anémie (2.700.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,5 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 90/4³), hyperleucocytose (13.900 GB) avec PN : 46 PE : 15 PB : 1 L : 23 M : 10 et 4 plasmocytes.
- Myélogramme : moelle riche ; érythroblastose modérée sans autre anomalie des lignées myéloïdes. Participation plasmocytaire discrète (5 %) et lymphoréticulaire également discrète.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte ; fer sérique : 204 χ
TCDP positif ; présence d'anticorps χ_G et χ_{MC} fixé sur les GR.
[TCD positif avec le réactif anti χ_G et anti non χ_G] et retrouvé dans le sérum (IAHP positive) ; AAF positive au 1/64e.
- Autres examens :
L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse montrent une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie majeure et polyclonale (Prot. totales : 98 g/l ; Alb. : 23 % gammaglobul. : 64 %).
Protéinurie : 0,5 g/l de type tubulaire.
Recherche d'ACAN positive (1/64) mais absence de cellules L.E.
Sérologie de la MNI, de la fièvre de Malte, de la syphilis négatives.
Sérologie de la toxoplasmose positive (test de lyse : 1.1000 ; immunofluorescence : 1/200)
AdénoGramme : ponction pauvre ; fond lymphoïde avec quelques lymphoblastes, quelques plasmocytes, quelques cellules hyperbasophiles.
Pas de polynucléaire ; quelques amas de granulations lymphoïdes.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

Evolution foudroyante : poussées de déglobulisation, poussées urticariennes, septicémie à pneumocoque entraînant le décès le 3 février 1969.

Les constatations nécropsiques ne permettent pas de porter un diagnostic formel (infiltration lymphocytaire hépatique péréportale, pulpe rouge splénique riche en plasmocytes).

Conclusion

AHAA type mixte $\chi_G + \chi_{MC}$ au cours d'une lymphadénie non étiquetée avec très forte hypergammaglobulinémie. Décès rapide.

OBSERVATION N° 32

CHA... Francisque, 40 ans en 1962, est adressé pour syndrome anémique avec adénopathies.

Antécédents et histoire de la maladie

Début octobre 1962, apparition d'adénopathies inguinales bilatérales avec asthénie puis ictère conjonctival. Découverte d'une anémie (2.900.000 GR) avec test de coombs direct positif.

Entrée à H bis le 9 novembre 1962

- Examen clinique : ictère conjonctival, pas de splénomégalie ; hépatomégalie à 2 TD, microadénopathies inguinales bilatérales et axillaire gauche. Température à 38°.
- Hémogramme : anémie (1.660.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 5,3 g ; HCM : 33 pg ; Ht : 14 %). 8.000 leucocytes avec polynucléose (PN : 80 % L : 8 % M : 12 %). Hyperplaquettose : 630.000 pl.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose marquée (67 %) à dominante basophile parfois macrocytaire. Pas d'autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie mixte (2,2 Mg %) à prédominance indirecte (1,5 Mg %) R.G. normales.
TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR.
(TCD positif avec le réactif anti χ_G (+), négatif avec l'anti non gamma), non retrouvé dans le sérum (IAHE < 0).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens : VS : 65 %
Électrophorèse : P. totales : 68 % Alb : 48 α_1 : 5 α_2 : 9 β : 14 % γ : 24% sans pic monoclonal
Sérologies de la MNI, de la toxoplasmose, de la syphilis négatives.
TP : 92 % - SGOT : 90 U - SGPT : 100 U - phosph. alc. : 3 U.B.
Adénogramme : étalement pauvre, lymphoïde avec petite plasmocytose sans malignité cellulaire.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 1,750 l de GR en 5 jours. Une corticothérapie est instituée le 10 novembre 1962 : MEDROL : 120 Mg/j pendant

10 jours puis doses dégressives pendant 7 semaines. Au bout de 3 semaines, le nombre de GR est supérieur à $4 \bar{M}$, l'hyperbilirubinémie a disparu; le TCD n'est plus que très légèrement positif; disparition des adénopathies.

Début janvier, alors que le malade prend encore 30 mg de MEDROL, nouvelle poussée hémolytique (GR : $2 \bar{M}$) motivant le renforcement de la corticothérapie [MEDROL 80 Mg/j pendant 10 jours puis doses dégressives pendant 1 mois] et de nouvelles transfusions (2 x 500 cc GR.) Association pendant 1 mois (du 2.2 au 2.3) de 200 Mg de DEPOMEDROL par semaine. Au bout d'un mois, l'anémie est à nouveau corrigée (GR $> 4 \bar{M}$)

Le 11 février, apparition d'une fièvre entre 38 et 40° qui persiste 18 jours et finit par céder aux anti inflammatoires (phénylbutazone) et à une accentuation de la corticothérapie (Cortisone 200 Mg pendant 15 jours).

Début mars, apparition d'un ictère franc avec hyperbilirubinémie (11,5 Mg %) à prédominance directe (7,5 mg %). Elévation des transaminases (SGOT : 66 U ; SGPT : 90 U) ; effondrement du taux de prothrombine (26 %). Hypoalbuminémie (Prot. tot. : 45 % - Alb. : 60 %). Dans un premier temps, le nombre de GR est conservé ($3,6 \bar{M}$). Le TCD est trouvé négatif. Puis chute des GR ($2 \bar{M}$) et thrombopénie (42.000).

Décès le 16 mars 1963 (ictère, purpura, ascite).

La PBF post mortem montre l'absence de cellules malignes et de cirrhose, l'existence de signes d'hépatite dégénérative.

Conclusion

AHAA type X_G accompagnant un tableau de lymphadénie non étiquetée. L'étiologie infectieuse semble plus vraisemblable : hépatite virale classique (mais les transaminases ne sont jamais très élevées) ou affection virale avec atteinte hépatique sévère. L'évolution de l'anémie est d'abord favorable mais rechute à 2 reprises. Le décès est dû à une insuffisance hépatocellulaire grave.

OBSERVATION N° 33

MAL... Pierre, 19 ans en 1970, étudiant en médecine, est adressé au Pr FAVRE-GILLY pour anémie aiguë.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1969, oedème de Quincke (après consommation de fruits de mer).

Fin septembre 1970, pharyngite suivie de douleurs de l'hypocondre gauche, puis d'ictère avec température (38° - 38°5).

Le 11 octobre 1970, découverte d'une anémie majeure (700.000 GR) motivant une transfusion.

Entrée à E bis le 13 octobre 1970

- Examen clinique : ictère, splénomégalie (4 TD), adénopathies cervicales et inguinales, température à 38°.
- Hémogramme : anémie (1.450.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 5,3 g ; HCM : 33 pg ; Ht : 13 %). Hyperleucocytose discrète (9.000 GB) avec formule à tendance lymphomonocytaire (PN : 50 L : 30 M : 20). Plaquettes normales (250.000 pl).
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperérythrocytose sanguine : 148.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 3,4 Mg % (urobilinurie = 0
 - hémossidérinurie = 0)
 - R.G. : normales
 - TCDP positif (+++) a ec revêtement globulaire de type mixte $\chi_G \chi_{MC}$
 - [TCD positif avec les réactifs anti χ_G (++) , anti χ_M (+) et anti C' (++)]
 - L'anticorps χ_G est retrouvé libre dans le sérum (IAHP +) mais le χ_M en est absent (pas d'agglutinines froides).
 - Hémoglobine foetale : 1,5 %
 - L'épreuve au radiochrome (faite un mois plus tard sous cortisone) montre une hémolyse de moyenne importance (T $\frac{1}{2}$: 15 j) avec séquestration splénique modérée.
- Autres examens :
 - Électrophorèse et immunoélectrophorèse montrent une hypergammaglobulinémie de type polyclonal.
 - Paul Bunnell/Davidsohn positif (1/5120).

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 2 flacons de sang et 8 flacons de GR dans la première semaine.

Une corticothérapie est instituée le 17 octobre 1970 : SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 10 jours puis doses lentement dégressives pendant 38 mois. Arrêt du traitement le 1er janvier 1974. L'anémie est corrigée au bout de 2 semaines et l'hyperbilirubinémie disparaît en 5 mois. L'anticorps libre dans le sérum disparaît rapidement. L'anticorps χ_G disparaît de la surface des GR au bout de 3 ans, mais le revêtement χ_{MC} persiste.

En septembre 1975, rechute de l'anémie (3,5 $\bar{M}$) avec hyperbilirubinémie indirecte (2,4 Mg %). Réapparition du revêtement χ_G . La corticothérapie est reprise : SOLUPRED 30 Mg/j pendant 8 jours puis doses dégressives pendant 4 mois. Nouvel arrêt du traitement fin janvier 1976.

Reçu en septembre 1977, 20 mois après l'arrêt du traitement : persistance d'une anémie discrète (Ht : 33 % ; Hb : 12 g) avec hyperbilirubinémie indirecte (1,3 Mg %). Persistance du revêtement globulaire mixte.

Monsieur MAL... mène néanmoins une vie normale ; il a terminé ses études de médecine, passé sa thèse et s'est installé.

Conclusion :

AHAA type mixte consécutive à une MNI chez un sujet de 19 ans. La corticothérapie (38 mois) permet la disparition de l'anémie en 2 semaines et celle de l'anticorps χ_G au bout de 3 ans mais l'anticorps non χ_G persiste.

L'anémie rechute 20 mois après l'arrêt du traitement et l'anticorps χ_G réapparaît. Malgré la corticothérapie (4 mois), il persiste une anémie modérée et un revêtement érythrocytaire mixte.

OBSERVATION N° 34

FAV... Joël, 16 ans en 1970, né de père Italien, est adressé au Pr REVOL pour pancytopenie.

Antécédents et histoire de la maladie

- Ce malade est adressé une première fois à H bis en janvier 1965 pour ictère fébrile avec anémie (1.200.000 GR) et hépatosplénomégalie importante évoluant depuis un mois.

L'ictère s'accompagne d'une hyperbilirubinémie mixte à prédominance indirecte, avec discrète élévation des transaminases (40 UI), tests de flocculation très perturbés (++++), hypergammaglobulinémie polyclonale (23 %). L'anémie est normochrome, macrocytaire, très régénérative. Un bilan d'hémolyse complet ne montre qu'une discrète fragilité globulaire osmotique. Pas d'auto anticorps.

Un bilan étiologique (sérologie de la MNI, des virus pneumotropes, des leptospiroses, des rickettsioses, de la brucellose) est négatif.

Une tentative de corticothérapie s'accompagne d'une aggravation de l'anémie et le malade est splénectomisé en urgence le 23 janvier 1965. L'anémie disparaît immédiatement. L'histologie splénique n'apporte rien, mais l'histologie hépatique montre un aspect évocateur d'hépatite virale (infiltration lymphoïde périportale avec ébauche de sclérose).

A noter, 2 semaines après l'intervention, la positivation du test de coombs direct (+) avec présence d'un revêtement globulaire type non gammaglobulinique sans agglutinines froides. Normalisation de la bilirubine. Persistance d'une discrète fragilité osmotique (Hi : 5,2). Normalisation du bilan hépatique en 6 mois.

- En mai 1970, gingivite avec hémorragie muqueuse, polyadénopathies petite anémie (3.500.000 GR), syndrome mononucléosique (5.700 GB - 70 % d'éléments lymphomononucléés) plaquettes normales. Régression sous antibiothérapie.

- En juin 1970, tableau d'angine avec hyperleucocytose à 12.000 GB (PN : 63 %) et thrombopénie (40.000) sans anémie. Une corticothérapie à doses dégressives sur 3 semaines est instituée. A l'arrêt des corticoïdes, rechute de la thrombopénie (35.000) avec anémie importante (1,5 M) et tendance leucopénique (4.500 GB).

Entrée à Ebis le 9 juillet 1970

- Examen clinique : pâleur, ecchymoses cutanées, gingivite, adénopathies cervicales avec périadénite, hépatomégalie (1 TD), température à 38° et infection cutanée.

- Hémogramme : anémie (2.950.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9,2 g ; HCM : 31 pg ; Ht = 28 %). Neutropénie majeure (GB : 4.300 PN : 4 % PE : 6 % L : 79 % M : 10 % - Promyélocyte N : 1 %). Thrombopénie majeure (1.000 pl).

- Myélogramme : moelle très riche avec érythroblastose, importante prolifération granuleuse avec blocage au stade promyélocytaire. Nombreux mégacaryocytes non fonctionnels. Nette plasmocytose : 5 à 6 %.

- Bilan d'hémolyse :

Hyperréticulocytose sanguine : 250.000/MM³

Bilirubine indirecte non augmentée.

R.G. osmotique limite (Hi : 5,2 Ht : 2,8), mécanique normale.

TCDP positif (+) avec présence d'un revêtement globulaire mixte χ_G et non χ_G [TCD positif (+) avec les réactifs anti χ_G et anti non gamma]

Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP < 0). Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens :

L'électrophorèse montre une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie d'allure polyclonale (Prot. total. : 73 %/100 : Alb. : 43 % ; gammaglob. : 33 %) sans pic monoclonal.

Sérologie des virus pneumotropes négative.

Recherche de cellules LE négative

Transaminases normales - Antigène Australia absent.

Evolution et Traitement

Le malade reçoit un concentré plaquettaire (le 10.7) et 250 cc de sang (le 21/7). Une corticothérapie est instituée le 10 juillet 1970 : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 12 jours puis doses dégressives.

Après 10 jours de SOLUMEDROL, il persiste une thrombopénie majeure (1.000) mais la neutropénie a disparu (14.800 GB avec 63 % de P.N.) et l'anémie commence à se corriger (3.300.000 GR). Début août, la leucopénie récidive et le nombre de GR n'est maintenu que grâce aux transfusions.

Décès le 12 août dans un tableau d'hémorragies muqueuses diffuses, avec hémorragie cérébro-méningée.

Conclusion :

AHAA type mixte, survenue au décours d'une probable hépatite virale. L'aggravation sous corticothérapie impose la splénectomie qui entraîne la guérison immédiate de l'anémie et de l'hémolyse et dévoile l'anticorps. Récidive de l'anémie 5 ans plus tard, dans un contexte pancytopénique aboutissant au décès.

OBSERVATION N° 35

MAR... Jacques, 71 ans en 1971, boulanger, est adressé au Pr REVOL pour fièvre au long cours, éruption et anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

R.A.A. à l'âge de 16 ans.

Début février 1971, installation d'une fièvre en plateau (38°) rapidement associée à une éruption scarlatiniforme ; puis apparition progressive, en 2 semaines, d'une anémie (1.900.000 GR).

Entrée à H bis le 7 mars 1971

- Examen clinique : subictère conjonctival, fièvre ondulante avec clocher récent à 40°, précédant une éruption micropapulaire ; pas d'hépatosplénomégalie, pas d'adénopathie.
- Hémogramme : anémie (2.160.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,2 g ; HCM : 34 pg ; VGM : 95 μ^3). 7.200 leucocytes avec polynucléose (PN : 90 % PE : 2 % L : 6 % M : 2 %). Plaquettes normales.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (40 %) sans autre anomalie des lignées myéloïdes. Participation lymphoïde discrète (4 %).
- Bilan d'hémolyse :
 Hyper-réticulocytose périphérique.
 Hyperbilirubinémie indirecte (1,9 Mg %). Fer sérique : 212 μ
 R.G. normales.
 TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps γ MC' fixé sur les GR
 [TCD négatif avec le réactif anti γ G, positif avec l'anti γ M (+) et l'anti C' (+)]
 A.A.F. négative.
 IAHP négative.
 Les épreuves au radiochrome et au radiofer confirment l'hémolyse (T $\frac{1}{2}$ = 12,7 jours) avec séquestration mixte hépatosplénique.
- Autres examens :
 Électrophorèse et immunoélectrophorèse montrent une forte hypergamma-globulinémie de type polyclonal (Prot. tot. : 82 % - G : 32 %).
 La sérologie des rickettsioses est positive au 1/1600 pour R. Conori (fièvre boutonneuse) et retrouvée positive au même taux un mois plus tard. Les sérodiagnostics de la brucellose, de la typhoïde, de la

MNI, de la syphilis sont négatifs.

Recherche de cellules L.E. négative.

Graphie pulmonaire et TOGD normaux. L'UIV montre des images évocatrices de séquelles bacillaires au niveau du rein droit. Mais recherches de BK (urines, crachats) négatives.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé (1,5 l de GR). Il reçoit 30 Mg/j de CORTANCYL pendant 2 semaines, mais reste très anémique (2.000.000 GR). Puis, le diagnostic de Rickettsiose étant retenu (Pr COUDERT), une antibiothérapie est instituée : TETRACYCLINE 2 g/j pendant 5 semaines. Les GR se maintiennent alors entre 3 et 3,2 M, tandis que la fièvre tombe imparfaitement.

Deux semaines après l'arrêt des antibiotiques, nouvelle poussée de déglobulisation (2.000.000 GR) avec leucopénie.

Le malade est à nouveau transfusé et une corticothérapie est débutée le 2 juillet 1971. Le malade est perdu de vue aussitôt après.

Conclusion :

AHAA type γ_{MC} chez un malade porteur d'une rickettsiose probable.

Amélioration sous antibiothérapie. Rechute à l'arrêt.

OBSERVATION N° 36

DRE... Joséphine, 80 ans en 1972, est adressée pour anémie hémolytique réagissant mal au traitement.

Antécédents et histoire de la maladie

Phlébite post-opératoire en avril 1972.

Le 15 juin 1972, syndrome douloureux abdominal suivi d'une éruption généralisée très prurigineuse. Au décours, apparition d'un ictère à bilirubine indirecte et d'une anémie (2.100.000 GR). Une corticothérapie est entreprise à GAP (SOLUMEDROL 80 Mg/j puis doses dégressives) sans grands résultats.

Entrée à E bis le 2 août 1972

- Examen clinique : pâleur et subictère, splénomégalie à 2 TD. Pas d'adénopathies. Fébricule vespéral 37°5.
- Hémogramme : anémie importante (2.400.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 24 % Hb : 8,4 g HCM : 35 pg). Hyperleucocytose (14.100 GB) avec polynucléose (PN : 74 PB : 1 L : 23 M : 2). Plaquettes : 300.000.

- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (40 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Hyper-réticulocytose : 25.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,7 Mg/100 Ml. Fer sérique : 105 X/100 ml
R.G. normales, tant osmotique que mécaniques.
TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire type X_G + C'
[TCD positif avec les réactifs anti X_G (++) , anti non X_G (+) , anti C' (+) , négatif avec l'anti X_M]
Présence d'anticorps libres dans le sérum (IAHP > 0) et d'agglutinines froides (1/128e).
- Autres examens : VS : 55 %
Électrophorèse des protéines sériques et immunoélectrophorèse normales.
Recherches d'ACAN et de cellules LE négatives. Latex, Waaler Rose négatifs. Sérologie des virus pneumotropes, de la MNI, de la syphilis négatives. Sérologie des rickettsioses positive pour R. Conori (1/400) sans élévation du taux au bout de 10 et 40 jours. Retrouvée négative 18 mois plus tard. Recherche de l'antigène Australia négative.
Bilan hépatique normal. TOGD normal.

Evolution et Traitement

- La malade est transfusée : 6 flacons de GR dans les 6 premières semaines. Une corticothérapie est reprise le 3 août 1972 : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 3 semaines puis 80 Mg/j pendant 6 semaines, doses dégressives ensuite pendant 9 mois 1/2. Cette corticothérapie est associée au bout de 4 semaines aux immunosuppresseurs (Chloraminophène pendant 4 mois : 3 cp/j puis 2 cp/j) et à l'ACTH (Synacthène Retard 1 mg tous les 2 jours pendant 10 jours).

Pendant ce traitement, apparition d'un diabète cortisonique modéré, d'œdème des membres inférieurs.

Pendant les 2 premiers mois, les transfusions sont nécessaires au maintien du nombre de GR entre 2 et 2,5 M. Au cours du 3^e mois, stabilisation à 2,5 M sans transfusions. Au début du 4^e mois, le cap des 3 M est franchi et l'hémolyse s'atténue considérablement (bilirubine ind. : 1,3 Mg/100 ml ; réticulocytes : 4.000/MM³).

Le traitement est arrêté le 17 juillet 1973 alors que les GR sont stables entre 3,5 et 4 M, que les stigmates d'hémolyse ont disparu et que le TCD est trouvé négatif.

- Après une rémission complète de 6 mois, rechute en janvier 1974 sans facteur déclenchant décelé. L'anémie est chiffrée à 2,5 M (Hb = 8,3 g). Le TCD est à nouveau positif (+) mais l'anticorps X_G n'est pas réapparu : seul le C' est retrouvé.

La corticothérapie est reprise : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 4 semaines, doses dégressives ensuite, pendant 5 mois. On y associe un immunodépresseur (IMUREL 3 cp/j pendant 2 mois) et l'ACTH (Synacthène Retard : 2 Mg puis 1 Mg par semaine).

Les transfusions (2 flacons de GR les 31.1, 10.2 et 28.2) sont nécessaires le premier mois ; puis le nombre de GR se maintient sans transfusions entre 2,5 et 3 M.

A noter la récurrence du diabète cortisonique, l'existence de clochers fébriles (39°) inexpliqués.

- Début août, alors que la malade ne prend plus que 20 Mg de SOLUMEDROL tous les 2 jours, aggravation de l'anémie (1,6 M). Le bilan d'hémolyse montre l'absence d'hyperbilirubinémie indirecte et d'hyper-réticulocytose, des R.G. normales, la positivité discrète du seul TCD avec le réactif anti C'. Le myélogramme est normal.

La malade est à nouveau transfusée (GR : 3 flacons en août, 2 flacons en septembre, 4 en octobre) et reçoit 60 Mg/j de SOLUMEDROL pendant 4 semaines, doses dégressives ensuite pendant 2 mois. Association à l'ACTH (Synacthène Retard 2 mg/semaine pendant 5 semaines). Ce traitement permet le maintien des GR entre 2,5 et 3,5 M pendant 2 mois. Mais aggravation du diabète cortisonique et apparition de troubles psychiques. Début septembre, installation d'une thrombopénie (entre 40.000 et 100.000). Début octobre, apparition d'une leucopénie et aggravation de l'anémie.

Décès le 13 novembre 1974, consécutif à une septicémie à point de départ urinaire.

Conclusion

AHAA de type mixte survenant au décours d'un tableau fébrile avec éruption faisant discuter le diagnostic de rickettsiose. Corticoïdes (1 an) et immunodépresseurs (4 mois) permettent la disparition de l'anémie au bout de 8 mois et celle des anticorps au bout d'un an.

Récidive de l'anémie avec réapparition de l'anticorps non 8 6 mois après l'arrêt du traitement. La corticothérapie (9 mois) et les immunodépresseurs (2 mois) permettent une stabilisation de l'anémie, perturbée par deux poussées hémolytiques.

Décès par septicémie dans un tableau pancytopenique.

OBSERVATION N° 37

BEA... Germaine, 57 ans en 1975, est adressée pour anémie hémolytique aiguë.

Antécédents et histoire de la maladie

Début avril 1975, au cours d'un état grippal trainant, apparition brutale d'une asthénie avec dyspnée d'effort puis d'un ictère avec urines foncées. L'hémogramme montre une anémie importante (1.500.000 GR avec 4,5 g d'Hb).

Entrée à E bis le 17 avril 1975

- Examen clinique : ictère, pas de splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathies. Température à 38°.
- Hémogramme : anémie importante (1.560.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 4,1 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 83³). Hyperleucocytose (17.500 GB) avec polynucléose (PN : 73 % PB : 1 % L : 20 % M : 6). Plaquettes : 240.000.
- Myélogramme : moelle riche très érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hyperbilirubinémie indirecte : 2 Mg %
Réticulocytes non augmentés (6.000/MM³)
R.G. abaissées (résistance osmotique Hi : 6,4 Ht : 3,1)
TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire de type C'
[[TCD positif avec le réactif C' (++)], négatif avec l'anti γ G]
Absence d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent une hypergammaglobulinémie modérée (prot. tot. : 64 %
 γ G : 20 %) polyclonale.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Sérologie du virus para influenzae III positive au 1/16 mais le second prélèvement n'a pas été fait.
A noter : SGOT : 23 M UI ; SGPT : 133 m UI LDH : 1740 m UI
(n < 200) urée : 0,70.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 2 litres de GR dans les 2 premières semaines. Une corticothérapie est débutée le 18 avril 1975 : MEDROL 80 mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 5 mois. Le relai est pris par l'ACTH (Synacthène Retard 1 Mg/sem. pendant 2 mois). Un immunodépresseur (IMUREL 3 cp puis doses dégressives) est associé pendant 7 mois puis continué seul pendant 3 autres mois. Arrêt du traitement le 24 février 1976. L'évolution est ainsi lentement satisfaisante : le nombre de GR ne dépasse 3,5 M qu'au 3e mois ; il dépasse 4 M et 12,5 g d'Hb 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les résistances globulaires et la bilirubine se normalisent en moins de 2 mois. L'anticorps n'est plus retrouvé à la fin du 5e mois.

Pas de rechute 2 ans 1/2 après l'arrêt du traitement.

Conclusion

AHAA type C' et probablement γ M C', d'origine virale probable, traitée pendant 10 mois par des associations variables d'ACTH, de corticoïdes et d'immunodépresseurs.

Disparition de l'hémolyse en 2 mois, de l'anticorps en moins de 5 mois. L'anémie n'est complètement corrigée que 2 mois après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 38

CHO... Gabrielle, 55 ans en 1975, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique avec auto anticorps.

Antécédents et histoire de la maladie

Ethylisme.

En juillet 1975, installation progressive d'une asthénie, suivie début août par un épisode infectieux des voies aériennes supérieures avec fièvre à 39° et adénopathie cervicale. Découverte d'une pancytopenie (1.900.000 GR - 1.900 GB avec 60 % de PN - 50.000 plaquettes) avec TDCP positif, myélogramme normal. Ganglion réactionnel à la biopsie.

La malade est transfusée : 3,5 litres de sang entre le 5 août et le 15 septembre.

Une corticothérapie est débutée le 3 septembre 1975 : SOLUMEDROL 1 mg/kg/j.

Entrée à E bis le 16 septembre 1975

Examen clinique : ni ictere, ni splénomégalie, ni adénopathies, hépatomégalie à 3 TD, apyrexie.

- Hémogramme : anémie (2.700.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,2 g ; HCM : 30 pg ; VGM : 90 μ^3). Leucopénie (3.000 GB) avec formule normale (PN : 49 PE : 2 L : 36 M : 12). Thrombopénie (60.000 pl.).
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes non augmentés : 8.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,4 Mg/%
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) , présence d'un revêtement globulaire de type C'
[TCD positif avec le réactif anti C' (++) , négatif avec l'anti X_G]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglutininos froides.
- Autres examens :
 - Electrophorèse : hypergammaglobulinémie (prot. tot. : 66 % ; Alb. : 59 % X_G : 25 %) d'allure polyclonale.
 - Sérologies des virus pneumotropes et de la MNI négatives.
 - PDF : Aspect de cirrhose micronodulaire avec surchargé hémossidérinique importante pouvant évoquer aussi un foie d'hémolyse.
 - Clearance de la BSP diminuée (K = 0,050). Transaminases normales.
 - Absence de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.

Evolution et Traitement

Pas de nouvelle transfusion. La corticothérapie est baissée à 80 Mg/j puis doses dégressives pendant 4 mois. Arrêt le 15 janvier 1976. L'anémie est corrigée au bout de 3 semaines.

Le TCD est trouvé négatif le 28 octobre 1975 (après 8 semaines de traitement).

La malade est revue 2 ans après l'arrêt du traitement, sans rechute de son anémie. Mais persistance d'une neutropénie (entre 1.300 et 1.800/MM³ et d'une thrombopénie (entre 50 et 90.000 pl.).

Conclusion

AHAA type C' survenant au décours d'une virose probable, traitée par corticothérapie pendant 4 mois 1/2).

Guérison hématologique et immunologique en moins de 2 mois.

Pas de rechute 2 ans après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 39

POU... Eva, 88 ans en 1969, est adressée au Pr CROIZAT pour anémie importante.

Antécédents et histoire de la maladie

Tuberculose pulmonaire à l'âge de 27 ans.

Lithiase vésiculaire puis cholédocienne opérées en 1937 et 1941.

HTA traitée depuis 1963 par Hydrosarpan.

En octobre 1968, au décours d'un épisode grippal, apparition d'une asthénie avec alternance diarrhée, constipation, puis d'un ictère en janvier 1969. Découverte d'une anémie à 2.200.000 GR.

Entrée à H bis le 14 janvier 1969

- Examen clinique : pâleur, ictère cutané et conjonctival. Pas d'hépatosplénomégalie. Pas d'adénopathies. Epanchement pleural droit.
- Hémogramme : anémie importante (1.950.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7 g ; HCM : 36 pg ; VGM : 104³). Leucocytes : 4.800 avec polynucléose relative (PN : 78 PE : 2 L : 10 M : 12) Plaquettes : 195.000.
- Myélogramme : Moelle peu riche ; érythroblastose (60 %) sans défauts de maturation. Pas d'autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hyper-réticulocytose sanguine : 234.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte (3,4 Mg/100 ml) et directe (0,8 Mg).
R.G. très basses tant osmotique (Hi au-delà de 7 ; Ht : 2,8) que mécanique (24,8 %).
TCDP positif (+++). Présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR.
[TCD positif avec le réactif anti γ G, négatif avec l'anti non γ G, l'anti γ M et l'anti C'] et retrouvé dans le sérum (IAHP > 1/8).

Pas d'agglutinines froides.

L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse importante ($T \frac{1}{2}$: 7,9 j).

Recherche de leuco et thromboagglutinines négative.

- Autres examens. VS : 30 %

Recherche d'ACAN positive, une seule fois et à faible taux : 1/8.

Recherche de cellules LE, d'anticorps antithyroïdiens négative.

Sérologie des virus pneumotropes positive (1/16) pour le seul virus respiratoire syncytial, sans élévation au bout de 3 semaines.

TOGD et LB : pas de néoplasme digestif.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 1 flacon de GR les 16 janvier et 22 février.

Une corticothérapie est débutée le 16 janvier 1969 : SOLUMEDROL : 80 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant au moins 33 mois. Au bout d'un mois de traitement, l'anémie est corrigée (4.360.000 GR). Jusqu'à la fin de 1970, les GR se maintiennent entre 3,5 et 4,2 M sans transfusions.

En 1971, la stabilisation (sans transfusions et avec 10 à 15 Mg/j de SOLUPRED) se fait à un niveau inférieur : entre 3 et 3,5 M.

Les stigmates biologiques d'hémolyse ont disparu en 4 mois. Le test de Coombs reste très positif (+++).

Dernière visite en septembre 1971.

Conclusion

AHAA de type χ_G pouvant, dans le contexte clinique et biologique, être considérée comme consécutive à une virrose respiratoire. La corticothérapie (plus de 2 ans 1/2) permet la correction de l'anémie en 1 mois et la disparition de l'hémolyse en 4 mois. Cependant, les anticorps persistent.

OBSERVATION N° 40

BER... Georges, 43 ans en 1966, est adressé pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Lupus érythémateux de la face en 1956, traité par Nivaquine et cryothérapie.

En août 1966, hospitalisation pour malaise tétaniforme, cédant sous calcium. A cette occasion, découverte d'une anémie fébrile avec splénomégalie (2 TD), test de coombs direct positif et sérologie de la syphilis très positive. Le malade subit une antibiothérapie lourde avec injection de cyanure. Dans les suites, phlébite guérissant sous héparinothérapie.

Entrée à H bis le 6 septembre 1966

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie (1 TD) ; examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (3.240.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9,9 g ; VG : 0,96). Leucocytes normaux (6.000 GB) avec formule sensiblement normale (PN : 50 PE : 6 L : 38 M : 6). Plaquettes normales (200.000).
- Myélogramme : moëlle riche avec érythroblastose (65 %) sans autre anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
Pas d'hyperréticulocytose périphérique (9.000/MM³).
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,9 Mg %).
R.G. normales, tant osmotique. (Hi : 4,3 Ht : 2,8) que mécanique. (6 %).
TCDP positif (+++) ; présence d'un anticorps γ G et non α G fixé sur les GR. [TCD positif avec le réactif anti γ G et l'anti non γ G]
et retrouvés dans le sérum (IAHP $> 1/8$). A.A.F. positive au 1/2.
- Autres examens : (pratiqués en juillet 1967)
Electrophorèse et immunoélectrophorèse montrent une hypergammaglobulinémie de type polyclonal.
Sérologie de la syphilis très positive, y compris le test de Nelson.
Recherches d'ACAN et de cellules LE négatives.
Découverte de cellules néoplasiques à la leucoconcentration, mais les explorations digestives, thyroïdiennes, rénales et prostatiques restent négatives.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 6 septembre 1966 : CORTANCYL 20 Mg/j pendant 2 mois puis doses dégressives pendant 5 mois. Arrêt en avril 1967. La numération se normalise rapidement mais le TCDP reste positif. Fin août 1967, 3 mois après l'arrêt des corticoïdes, rechute de l'anémie (GR : 2,7 M ; Hb : 7 g) qui s'aggrave encore après une semaine avec 40 Mg/j de SOLUMEDROL. Le malade est transfusé (1 litre de sang + 750 cc de GR). Une corticothérapie énergique est reprise : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 5 semaines puis doses dégressives pendant 2 mois 1/2.

Au bout de 2 mois, l'anémie, l'hyperbilirubinémie et l'hyper-réticulocytose ont disparu. Mais les anticorps persistent.

Début août 1968, alors que le malade prend encore 16 Mg de MEDROL, nouvelle poussée de déglobulisation (GR : 2,5 M, Hb : 8 g) sans hyperbilirubinémie ni hyperréticulocytose. Le malade est à nouveau transfusé (1 l de sang). Le traitement de cette rechute comprend MEDROL (16 Mg) et Chloraminophène (3 cp/j) pendant 3 mois puis doses dégressives pendant au moins 3 ans (perdu de vue en novembre 1971).

L'anémie se corrige en 2 mois mais le TCDP reste positif. L'anticorps γ_{MC} est retrouvé constamment tandis que le γ_G n'est pas retrouvé à tous les examens.

A noter une thrombopénie constante, entre 50.000 et 100.000 pl., apparue peu après la dernière rechute.

Le malade serait décédé en 1972 mais la cause du décès ne nous est pas connue.

Conclusion

AHAA type mixte associée à une syphilis sérologique.

Guérison de l'anémie par corticothérapie (7 mois) mais persistance des anticorps.

Rechute de l'anémie à 2 reprises avec succès des corticoïdes à la première rechute; succès des corticoïdes et des immunodépresseurs à la seconde. Persistance d'un revêtement érythrocytaire par auto anticorps.

OBSERVATION N° 41

VAD... Marguerite, 65 ans en 1964, est adressée pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

En janvier 1959, intervention sur cancer du sein, suivie de radiothérapie.

En janvier 1964, épisode asthénique bientôt associé à un ictère qui régresse sous corticothérapie aveugle et courte.

Fin février 1964, rechute de l'ictère, faisant découvrir une anémie (1.400.000 GR) avec splénomégalie et test de Coombs positif. La malade est transfusée (1 litre de sang).

Entrée à H bis le 9 mars 1964

- Examen clinique : ictère, splénomégalie (3 à 4 TD). Pas d'hépatomégalie ni adénopathies. Température à 38°.
- Hémogramme : anémie (2.720.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8 g ; HCM : 29 pg ; VG : 1,03). 7.600 leucocytes avec polynucléose (PM : 73 PB : 1 L : 21 M : 5). Plaquettes à 200.000
- Myélogramme : moelle pas très riche avec érythroblastose nette (40 %) sans autre anomalie.

- Bilan d'hémolyse :

Hyperbilirubinémie indirecte : 3,2 Mg/100 Ml.

Hypersidérémie : 218 X /100 cc

R.G. normales.

TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps non XG fixé sur les GR.

[TCD positif (++) avec le réactif anti non X , négatif avec l'anti XG]

Auto agglutination à froid (4°) positive.

Pas d'hémolysines biphasiques de Donath et Landsteiner.

- Autres examens VS : 60 %

Electrophorèse : prot. tot. : 54,5 %/‰ Alb : 55,6 % α_1 : 64 %

α_2 : 5,9 % β : 10,4 % γ : 21,7 % sans pic monoclonal.

Sérologies de l'ornithopsittacose, du virus APC, de la grippe toutes positives au 1/16.

Sérologie de la syphilis très positive avec test de Nelson positif.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée (GR : 500 cc x 3 fl.).

Une corticothérapie est instituée le 10 mars 1964 : BETNESOL 8 Mg/j pendant 3 semaines puis 2 Mg pendant 1 semaine, puis arrêt. Le nombre de GR atteint 3,4 M au bout de 12 jours. Disparition de l'ictère et de la splénomégalie.

Rechute le 10 mai 1964, un mois après l'arrêt de la corticothérapie. Anémie majeure (1,4 M) avec ictère et splénomégalie à 3 TD.

TCD négatif mais présence d'auto anticorps chaud dans le sérum. Le radiochrome montrait une 1/2 vie des GR à 10 jours sans séquestration splénique prédominante.

La malade est transfusée ; la corticothérapie est reprise : CORTISONE 200 mg/j puis CORTANCYL 30 Mg/j et doses dégressives ensuite pendant 5 ans. Arrêt du traitement en octobre 1969. L'anémie est corrigée en 4 mois. La malade est revue 5 ans plus tard ; elle n'est pas anémique, mais la persistance de l'anticorps était constatée.

Conclusion

AHAA type X_{MC}' + agglutinines froides, associée à une syphilis sérologique et traitée par corticothérapie. Rechute lors d'un arrêt intempestif du traitement. Guérison de l'anémie lors de la reprise des corticoïdes, mais persistance de l'anticorps 5 ans plus tard.

OBSERVATION N° 42

MUS... Christiane, d'origine espagnole, 28 ans en 1974, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour asthénie et douleurs osseuses.

Antécédents et histoire de la maladie

Depuis février 1974, asthénie et douleurs osseuses intermittentes. Prise d'oestrogénostatifs.

Vue par le Pr FAVRE-GILLY le 9 octobre 1974

- Examen clinique : pâleur, ni ictère, ni adénopathies, ni hépatosplénomégalie.
- Hémogramme : anémie (1.950.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 6 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 93,4³). Erythroblastose périphérique (1 %). Pas de leucopénie (7.200 GB) ; petite myélimie (PN : 59 % ; myélo 5 % ; métomyélo : 4 % ; L : 23 % ; M : 3 %). Thrombopénie (30.000 pl.).
- Myélogramme : rendu impossible par la dureté de l'os.
- Bilan d'hémolyse :
Hypertréticulocytose périphérique : 60.000/MM³
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte : 0,3 Mg % - fer sérique : 140 γ R.G. normales.
TCDP positif avec présence d'un revêtement globulaire de type C' et probablement γ MC' [TCD positif avec le réactif anti C', négatif avec le réactif anti γ G]
AAF négative.
Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
Hb fœtale élevée (19 %) ; test de Kleihauer positif (12 % d'hématies acido résistantes) ; électrophorèse de l'Hb normale.
Le radiochrome confirme l'hémolyse (T $\frac{1}{2}$: 15 jours).
- autres examens :
Electrophorèse : protéines totales : 81 % ; Alb : 51 % - Glob. 49 % ; γ G : 23 %.
Sérologies des virus pneumotropes, de la MNI, de la toxoplasmose négatives.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Vit. B6 : taux sérique bas (0,3 μ g) remontant beaucoup après charge en B6 (6,6 μ g %). Taux sérique d'acide folique et de vit. B12 normaux.
L'épreuve au radiofer montre une insuffisance érythropoïétique quantitative (pourcentage maximum d'incorporation du fer dans les hématies : 10 %). Activité érythropoïétique médullaire très réduite sauf dans les épiphyses des os longs. L'exploration isotopique des plaquettes montre le caractère périphérique de la thrombopénie avec diminution de la durée de vie moyenne (2,6 jours) et séquestration splénique. La méthode à la sérotonine marquée ne met pas en évidence d'anticorps antiplaquettes. Les radiographies osseuses montrent une ostéocondensation massive du crâne, des vertèbres, du bassin et des diaphyses des os longs alors que les métaphyses et les épiphyses ont

un aspect très clair, presque kystique.

Le bilan phosphocalcique montre : calcémie (90 Mg/l) et phosphorémie (40 Mg/l) sensiblement normales. Phosphatases alcalines très élevées (525 n UI/Ml) avec 5' nucléotidases normales.

Calciurie un peu haute (388 Mg/l). Phosphaturie normale (400 Mg/l).

Hydroxyprolinurie très élevée (356 Mg/l).

La biopsie osseuse montre une ostéocondensation majeure avec myélofibrose massive, mais avec forte activité ostéoblastique et ostéoclasique. Vitesse de calcification rapide.

Evolution et Traitement

1ère période de 4 mois (octobre 1974 à février 1975)

La malade est transfusée, mais ne reçoit pas de corticoïdes.

En décembre 1974, intervention pour hémopéritoine par rupture d'un kyste hématique de l'ovaire droit. Peu après, disparition définitive de l'auto anticorps γ MC'. Persistance de l'anémie, de la thrombopénie et de la myélémie. Baisse de l'Hb foetale (3 %) et diminution des hématies acido résistantes (2 %).

2e période de 9 mois (février 1975 à novembre 1975)

La corticothérapie (30 Mg/j) associée à vit. B6 amène une amélioration de l'anémie et de la thrombopénie, une disparition de la myélémie et des douleurs osseuses.

De nouvelles radios osseuses montrent une rétrocession de l'ostéocondensation, une accentuation de l'aspect kystique. Un nouveau radiochrome montre la disparition de l'hémolyse tandis qu'un nouveau radiofor montre le rétablissement d'une érythropoïèse normale. La biopsie osseuse montre la disparition de la myélofibrose, une réhabitation médullaire avec kystes intramédullaires par endroits.

3e période de 8 mois (novembre 1975 à juillet 1976)

Abandon de la corticothérapie ; rechute progressive de l'anémie sans caractère hémolytique, sans réapparition de l'anticorps. Réapparition de la thrombopénie, de la myélémie et des douleurs osseuses.

4e période de 15 mois (juillet 1976 à octobre 1977)

Reprise de la corticothérapie (40 Mg puis doses dégressives) entraînant une nette amélioration.

5e période (octobre 1977 à juin 1978)

Arrêt de la corticothérapie ; rechute de l'anémie en janvier 1978. Polyarthralgies, péricardite et pleurésie bilatérale en mars 1978. Découverte d'ACAN à un taux très élevé (1/4.000) et de corps LE dans le sang et le liquide pleural faisant conclure à un L.E.D. Reprise de la deltacortisone (60 Mg puis doses dégressives) amenant une guérison de la péricardite, des pleurésies, des douleurs articulaires, de l'anémie. Aspect de plus en plus kystique des os.

Conclusion :

AHAA type MC' survenant chez une femme porteuse d'un kyste ovarien et d'un L.E.D. responsable d'une thrombopénie auto immune, d'une polysérite et d'une myélofibrose par myélite.

On peut discuter du rôle du kyste ovarien et de ce L.E.D. très évolutif dans l'AHAA. On en ferait volontiers un symptôme du L.E.D. si anticorps et hémolyse n'avaient disparu lors de l'exérèse du kyste ovarien sans jamais réapparaître lors des poussées évolutives du L.E.D.

OBSERVATION N° 43

SOL... Jacqueline, 38 ans en 1968, est adressée au Pr CROIZAT pour hémolyse aiguë.

Antécédents et histoire de la maladie

Ictère à l'âge de 8 ans.

Pleurésie à l'âge de 12 ans.

Découverte en mai 1965 d'une anémie (2.000.000 GR) avec splénomégalie (2 TD). Myélogramme normal.

A l'occasion de l'examen pré-nuptial, découverte d'une syphilis sérologique (BW et Nelson positifs) traitée à partir de 1965 par une série annuelle de 10 millions d'unités de Pénicilline.

Au cours de l'une de ces séries d'injection, en mars 1968, apparition brusque d'un ictère à bilirubine indirecte avec une anémie à 1.600.000 GR nécessitant des transfusions (6 flacons).

Entrée à H bis le 11 mars 1968

- Examen clinique : pâleur, ictère, splénomégalie à 3 TD, hépatomégalie (2 TD). R.A.S. par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (2.000.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 6,2 g ; HCM : 31 pg ; VG : 0,97). Globules blancs : 6.300 avec polynucléose (PN : 77 PB : 1 L : 15 M : 7). Plaquettes : 195.000.
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (50 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
 - Hyperréticulocytose sanguine : 75.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,3 Mg/100 Ml. Fer sérique : 180 X/100 cc R.G. normales.
 - TCDF positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire par un auto anticorps χ_G [TCDF positif avec l'anti χ_G (++)], négatif avec l'anti non χ_G] Absence d'anticorps libres dans le sérum. Absence d'agglutinines froides.

L'épreuve au radiochrome montre l'existence d'une hémolyse intense ($T \frac{1}{2} = 4,4$ jours) avec séquestration mixte à prédominance splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 4$ au 11e jour).

- Autres examens : VS = 30 %
L'électrophorèse des protéines est normale.
BW $\ominus$; Kahn +++ ; VDRL : ++++ ; Nelson négatif
Latex, Waaler Rose : négatifs.
Présence d'ACAN en immunofluorescence : 1/8.000
Recherche de cellule L.E. positive.
Taux de B12 et acide folique normaux
Bilan rénal négatif.
Pas de mise en évidence d'anticorps en présence de pénicilline.

Evolution et Traitement

1ère période

Une corticothérapie est instituée le 21 mars 1968 : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 5 mois.
La malade ne reçoit qu'une transfusion de 250 cc de GR.
Au bout de 2 semaines, la malade n'est plus anémique ($GR > 4 \text{ M}$).
Disparition des stigmates biologiques d'hémolyse en un mois, de la splénomégalie en 2 mois. Le TCD reste positif avec apparition d'un anticorps $\times_{MC}$ en plus du $\times_G$. Négativation de la sérologie syphilitique.
Le traitement est arrêté le 11 septembre 1968 au bout de 5 mois 1/2.

2e période

Rechute en janvier 1969, 4 mois après l'arrêt du traitement.
Anémie à 2 M avec anticorps mixtes ($\times_G \times_{MC}$) fixés sur les GR et présents dans le sérum (IAHP > 0). Splénomégalie à 2 TD.
Transfusions : 4 flacons de sang.
Reprise de la corticothérapie : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 5 mois 1/2.
Disparition de l'anémie en 3 semaines et des anticorps en 5 mois ; disparition de la rate.
Arrêt du traitement au bout de 5 mois 1/2, le 10 juillet 1969.

3e période

En juin 1970, environ 1 an après l'arrêt du traitement, rechute de l'anémie (2.650.000) avec ictère et splénomégalie. Auto anticorps mixtes ($\times_G + \times_{MC}$).
Reprise de la corticothérapie : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 8 mois. Transfusions : 2 fl. de GR.
Evolution aussi rapidement favorable. Disparition de l'Ac $\times_G$ au bout de 5 mois. Persistance du non $\times_G$ à très faible taux (TCD légèrement +).
Arrêt du traitement le 3 mars 1971.

4e période

2 ans après l'arrêt du traitement, en février 1973, rechute de l'anémie (2.700.000 GR) avec ictère. Auto anticorps mixte ($\gamma_G + \gamma_{MC'}$).

Transfusion (1 fl. de GR). Reprise de la corticothérapie : SOLUPRED 30 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 3 mois $\frac{1}{2}$.

Evolution tout aussi favorable. Disparition de l'Ac γ_G .

Arrêt du traitement au bout de 4 mois $\frac{1}{2}$: le 26 juin 1973.

5e période

1 mois après l'arrêt du traitement, en août 1973, nouveau fléchissement des GR (3.500.000). Réapparition du γ_G donc type mixte $\gamma_G + \gamma_{MC'}$.

Reprise des corticoïdes : SOLUPRED 40 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 2 mois.

Evolution favorable, persistance des anticorps

Arrêt du traitement le 8 novembre 1973 (au bout de 3 mois).

6e période

En janvier 1974, 2 mois après l'arrêt du traitement, nouveau fléchissement des GR (3.500.000). Correction spontanée sans reprise du traitement. Un bilan pratiqué à cette occasion montre la persistance des ACAN (1/16.000), une diminution de l'intensité de l'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 19$ j) avec séquestration splénique prédominante ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3$). Le splénoграмme montre un aspect très stimulé.

7e période

Fin septembre 1975, près de 2 ans après l'arrêt du traitement, poussée hémolytique aiguë avec anémie majeure (1.450.000 GR). La malade reçoit 4 flacons de sang et 2 flacons de GR.

Splénectomie le 10 octobre 1975.

Une corticothérapie est reprise le 20 octobre 1975 : SOLUPRED 40 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 2 mois. Arrêt le 16 janvier 1976.

Association à un immunodépresseur (IMUREL 2 cp/j puis 1 cp/j) qui est poursuivi pendant 6 mois. Arrêt début août 1976.

Disparition rapide de l'anémie. Persistance de l'Ac mixte et des ACAN (aspect homogène : 1/256). Aucun argument en faveur d'une hémopathie sur l'histologie splénique et la biopsie de moelle per opératoire.

Revue le 30 mai 1978 : pas de rechute de l'anémie ; bilirubine et réticulocytes normaux. Persistance des anticorps [γ_G (++) ; C' (++)]

Conclusion

AHAA type mixte compliquant un L.E.D. Evolution suivie pendant 10 ans. Pendant 7 ans $\frac{1}{2}$, seule la corticothérapie est utilisée, permettant d'obtenir des rémissions complètes mais suivies de rechutes, survenant de 1 mois à 2 ans après l'arrêt du traitement. Une splénectomie est pratiquée, suivie d'un traitement complémentaire de 6 mois (corticoïdes et immunodépresseur). Aucune rechute de l'anémie n'a été notée 30 mois après la splénectomie, mais les anticorps persistent.

OBSERVATION N° 44

HOF... Mireille, 34 ans en 1977, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour thrombopénie.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1970, ovariectomie droite pour kyste infecté.

En février 1977, début de la première grossesse, sans induction, faisant suite à une stérilité de 3 ans.

Fin juin 1977, monoparésie du bras droit avec aphasie d'installation brutale et régressive en quelques minutes.

Fin juillet 1977 (25 semaines révolues), tableau de toxémie gravidique grave avec mort du fœtus in utero. Découverte d'une thrombopénie majeure (10.000 pl.) avec purpura et hématomes aux points de piqûres. Pas d'autres déficits en facteurs de la coagulation. Les épreuves isotopiques mettent en évidence l'origine périphérique de la thrombopénie avec diminution de la durée de vie des plaquettes sans séquestration splénique et aussi une augmentation du catabolisme du fibrinogène. Découverte, enfin, d'anticorps antiplaquettaires et d'auto-anticorps érythrocytaires [TCD positif avec les réactifs anti non χ (++) et anti C' (++)] sans anémie ni hyperbilirubinémie.

Le 27 août 1977, alors que les plaquettes sont entre 60 et 100.000, nouvel accident neurologique brutal (hémiparésie droite avec parésie faciale centrale droite, aphasie de Wernicke, hémianopsie latérale homonyme) régressif en moins de 12 heures.

A la même époque, crise de tachycardie paroxystique type Bouveret.

Le 2 septembre 1977 devant une accentuation de la thrombopénie, une corticothérapie est débutée : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 5 semaines.

Entrée à E bis le 29 septembre 1977

- Examen clinique : entièrement négatif.
- Hémogramme : pas d'anémie (4.400.000 GR ; 14 g d'Hb). Hyperleucocytose (17.900 GB) avec polynucléose (PN : 70 L : 22 M : 8). Thrombopénie (25.000 pl).
- Myélogramme : les 3 lignées myéloïdes sont parfaitement représentées. A noter une petite lymphocytose (15 à 20 %).
- Bilan d'hémolyse
 - Réticulocytes normaux (2 %)
 - Pas d'hyperbilirubinémie (0,3 Mg/100 ml)
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire type χ MC' [TCD positif avec le réactif anti C' et anti non χ G, négatif avec l'anti χ G] Absence d'anticorps dans le sérum (IAHP < 0) et absence d'agglutinines froides.

- Autres examens VS = 20 %

Électrophorèse des protéines sériques normale en dehors d'une baisse des protéines totales (58 g/l).

Protéinurie : 0,40 g/l. Urée, créatinine, addis normaux.

Sérologies de la MNI, des rickettsioses, de la brucellose, négatives.

Recherche de cellules LE négative mais présence de très nombreux corps LE.

Présence d'ACAN d'aspect homogène (1/64) et réticulé (1/1024).

Absence d'anticorps anti ADN, anti muscles lisses, anti mitochondries.

Persistance d'auto anticorps anti plaquettes (méthode avec la C14 sérotonine), et d'une augmentation du catabolisme du fibrinogène.

EEG normal au repos. Scintigraphie cérébrale et F.O. normaux.

Evolution et Traitement

Le SOLUMEDROL commencé le 2 septembre 1977 (80 Mg/j pendant 5 semaines) est poursuivi à doses dégressives.

Début novembre 1977, on associe un antipaludéen (Plaquenil 2 puis 3 cp/j).

Après 5 mois de corticothérapie et 3 mois d'antipaludéens, les plaquettes qui étaient à 52.000 en novembre sont trouvées à 110.000 le 26 janvier 1978. L'auto anticorps érythrocytaire a disparu. Les ACAN restent élevés (homogènes 1/4096, réticulés 1/4096).

Conclusion

Auto anticorps érythrocytaire type γ M C' sans agglutinines froides, non accompagné d'anémie mais d'une thrombopénie, entrant dans le cadre d'un L.E.D.

Correction de la thrombopénie et disparition de l'anticorps après 5 mois de corticothérapie et 3 mois d'antipaludéens.

OBSERVATION N° 45

NIC... Marthe, 80 ans en 1975, est adressée pour anémie hémolytique et auto anticorps.

Antécédents et histoire de la maladie

En mars 1974, apparition d'une asthénie suivie, en juillet 1974, d'un ictère.

De novembre 1974 à janvier 1975, hospitalisation à Villefranche où l'on découvre une anémie hémolytique avec hyperbilirubinémie indirecte (2,2 Mg %), hyperréticulocytose périphérique (70.000), diminution des RG et auto anticorps γ G. Un grand bilan étiologique comprenant laparoscopie, UIV, lavement baryté, rectoscopie, coloscopie, est resté négatif. La malade est transfusée, mais n'a pas de corticothérapie. En février 1975, accentuation de l'anémie.

Entrée à E bis le 25 février 1975

- Examen clinique : ictère franc, splénomégalie (2 TD), pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathies, fébricule vespéral.
- Hémogramme : anémie (2.200.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 6 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 101/4³). Leucocytes normaux (5.100 GB - avec PN : 60 % PE : 2 % L : 24 % M : 13 %). Plaquettes : 125.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose périphérique : 24.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,6 mg %
R.G. mécanique normale (9 %), osmotique, diminuée (Hi : 5,5 Ht : 1,6).
TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR.
[TCD positif avec le réactif anti χ_G (++) , négatif avec l'anti C']
non retrouvé dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales. Présence d'ACAN d'aspect homogène à un taux élevé (1/16.000).
Présence de nombreux corps LE sans véritables cellules LE.
Sérologies des virus pneumotropes, neurotropes et de la syphilis négatives.
Urée = 0,30 Compte d'addis normal.
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires montrent un petit trouble de la perméabilité glomérulaire avec quelques chaînes légères.
SGOT : 70 m UI SGPT : 56 m UI.

Evolution et traitement

Une corticothérapie est débutée le 1er mars 1975 et poursuivie sans interruption jusqu'en octobre 1975.

Du 1er mars 1975 à début mai : SOLUPRED 60 Mg/j pendant 6 semaines puis doses dégressives et IMUREL 4/j pendant 1 mois, permettent une stabilisation des rouges entre 2 et 2,5 M. Persistance d'un sub-ictère, d'une splénomégalie (1 TD).

Début mai 1975, accentuation de l'anémie (1.200.000 GR) et de l'ictère. La malade est à nouveau transfusée.

De mai à septembre 1975 : association de corticoïdes (SOLUPRED 40 Mg/j), d'un immunodépresseur (IMUREL 3/j) et d'ACTH (Synacthène Retard, 2 injections par semaine). Les GR sont à nouveau stabilisés entre 2 et 2,5 M.

En septembre 1975 : trouble du rythme cardiaque (TPSV) et épisode cytopénique (900 GB - 90.000 plaquettes), sans accentuation de l'anémie. Mais persistance d'une hyperbilirubinémie indirecte (1,6 Mg), d'une hyperréticulocytose (37.000) et de l'anticorps χ_G . Nouvelles transfusions de sang frais. Les corticoïdes sont diminués progressivement. Décès en octobre 1975.

Conclusion

AHAA de type χ_G associée à la présence d'ACAN à un taux très élevé (1/16.000), sans cellules LE, sans autre argument en faveur d'un lupus (sauf peut-être les troubles du rythme cardiaque).

La corticothérapie (7 mois) associée aux immunodépresseurs (6 mois) et à l'ACTH (4 mois) permet une stabilisation du nombre de GR sans guérison. Décès de cause inconnue.

OBSERVATION N° 46

LEF... Elsa, 81 ans en 1973, est adressée pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1968, zona du membre inférieur droit.

En mai 1973, oedème des membres inférieurs et paresthésies des extrémités font découvrir une anémie importante (1.500.000) pour laquelle la malade est transfusée. Un bilan radiologique (TOGD + Lavement baryté) est négatif. Rechute de l'anémie en juillet 1973.

Entrée à E bis le 21 juillet 1973

- Examen clinique : ictère et splénomégalie, examen entièrement négatif par ailleurs. Apyrexie.
- Hémoграмme : anémie (2.600.000 GR) hypochrome normocytaire (Hb : 5,5 g ; HCM : 26 pg ; VGM : 81⁴³). Leucocytes : 5.500 avec éosinophilie (PN : 47 PE : 25 PB : 1 L : 21 M : 5) et petite myélémie (1 myélocyte) ; plaquettes : 195000.
- Myélogramme : érythroblastose nette (50 %) et défaut d'hémoglobini-sation. Pas d'autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyper-réticulocytose sanguine : 141.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 2,2 Mg/100 Ml - fer sérique : 180 χ /100 cc
 - R.G. abaissées, tant osmotiques (Hi au-delà de 7 ; Ht : 3,4) qu mécanique (16 %).
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR.
 - [TCD positif avec le réactif anti χ_G , négatif avec les autres] et retrouvé dans le sérum (IAHP > 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens . VS = 67 %
 - Électrophorèse des protéines sériques normale en dehors d'une hyper-gammaglobulinémie (22 %) de type polyclonal.
 - Sérologies des virus pneumotropes et de la MNI négatives.
 - Recherche de cellules LE négative.

Présence d'ACAN de type homogène (1/16.000) sans anticorps anti-ADN. La biopsie de peau avec étude en immunofluorescence n'apporte pas de nouveaux arguments en faveur d'un lupus.

Urée : 0,40 g/l.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 8 flacons de GR pendant les 3 premières semaines.

Une corticothérapie est instituée le 29 juillet 1973 : SOLUPRED 20 Mg/j pendant 5 jours, puis 35 Mg/j pendant 1 semaine ; puis SOLUMEDROL 40 Mg pendant 11 jours ; doses dégressives ensuite.

L'anémie régresse (4.000.000 GR au bout d'une semaine, 3,3 M au bout de 3 semaines).

Le TCD reste positif (+++) avec apparition d'un revêtement globalaire C' en plus du YG.

L'évolution est perturbée par l'apparition d'un ictère à bilirubine mixte surtout directe, avec cytolysé marquée (SGOT : 122 UI ; SGPT : 270 UI) et, en laparoscopie, gros foie régulier, clair et vésicule normale. Donc hépatite probable (absence de l'Ag Australia).

Rechute de l'anémie (1.800.000 GR) en mai 1974, traitée à Avignon par transfusions et corticothérapie (2,5 Mg/kg puis 1 Mg/kg). L'évolution est à nouveau favorable. La corticothérapie est poursuivie jusqu'en mai 1977. Les GR se maintiennent entre 3,5 et 4 M.

La malade décède (cause inconnue) le 18 mai 1977 avec 4.900.000 GR et 15 g d'hémoglobine.

Conclusion

AHAA de type mixte associée à la présence d'ACAN à un taux très élevé (1/16.000) faisant suspecter un LED. La corticothérapie (4 ans) amène une stabilisation du nombre de GR mais n'empêche pas une nouvelle poussée d'hémolyse. L'anémie évolue cependant favorablement et a complètement disparu lors du décès. La présence des anticorps n'a pas été vérifiée.

OBSERVATION N° 47

ARN... Marcel, 68 ans en 1976, est adressé pour traitement de la rechute d'une anémie hémolytique auto immune.

Antécédents et histoire de la maladie

HTA traitée depuis 1968 par ALDOMET (1 cp/j).

En février 1974, ictère et asthénie attribués à une hépatite toxique médicamenteuse (Moduretic).

En mai 1974, asthénie et dyspnée d'effort font découvrir une anémie hémolytique auto-immune : 3.600.000 GR ; TCD positif [auto-anticorps χ_G fixé sur les globules et retrouvés dans le sérum (IAHP > 0)]. Une corticothérapie est instituée : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 5 jours, puis doses dégressives, soit au total 4 mois de traitement qui permettent la guérison de l'anémie et la négativation du test de Coombs.

En mars 1976, 15 mois après l'arrêt du traitement et alors que le malade prend toujours 1 cp d'ALDOMET, rechute de l'anémie (3,8 M) avec TCD positif (++++). avec le seul réactif anti χ_G . La corticothérapie est reprise : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 5 jours puis 40 Mg pendant 10 jours.

Vu à la consultation du Dr BRYON le 3 mai 1976

- Examen clinique : examen négatif (ni ictère ni splénomégalie).
- Hémogramme : pas d'anémie (4.250.000 GR - 13 g d'Hb). Tendance leucopénique (4.000 GB - formule normale) et thrombopénique (110.00 pl).
- Bilan d'hémolyse : inchangé.

Evolution et Traitement

Arrêt de l'Aldomet.

Une corticothérapie dégressive est poursuivie pendant 5 mois, associée à de faibles doses (1 IM par semaine) de Synacthène Retard. Le traitement est arrêté le 14 octobre 1976.

En septembre 1976, le TCD est trouvé négatif mais il persiste des anticorps libres dans le sérum.

En janvier 1977, 3 mois après l'arrêt du traitement, les auto-anticorps ont totalement disparu.

En mai 1978, le malade va parfaitement bien ; l'hémogramme et le bilan d'hémolyse sont normaux.

Conclusion

AHAA de type χ_G chez un malade traité depuis 5 ans par l'alphaméthyl dopa. Une corticothérapie de 4 mois permet la disparition de l'anémie avec négativation du test de Coombs direct ; mais une rechute survient 15 mois après l'arrêt du traitement, explicable par la poursuite de l'alphaméthyl dopa. L'interruption de celle-ci et la reprise des corticoïdes (5 mois) permet la guérison hématologique et immunologique semblant définitive (2 ans de recul).

OBSERVATION N° 48

GRU... Amneris, 74 ans en 1976, est adressée au Pr REVOL pour anémie normochrome.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1974, découverte d'une HTA traitée par Aldomet (1 cp/j).

En octobre 1975, hospitalisation pour poussées fébriles ; un bilan complet reste négatif.

En juillet 1976, asthénie et claudication intermittente font découvrir une anémie (2.200.000 GR).

Vu à la consultation du Pr REVOL le 10 août 1976

- Examen clinique : pâleur sans ictère, ni splénomégalie. Pas d'hépatomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.390.000 GR) normochrome normocytaire (Hb : 6,8 g ; HCM : 29 pg ; VGM : 91,4³). Leucocytes normaux : 8.000 GB avec PN : 68 PE : 4 PB : 1 L : 23 M : 4. Plaquettes : 280.000.
- Myélogramme : moelle riche très érythroblastique (70 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 84.000/MM³
 - Bilirubine non augmentée : 0,4 Mg % - Fer sérique : 73 X
 - R.G. : mécanique diminuée (18 %), osmotique normale.
 - TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps X_G fixé sur les GR
 - [TCD positif avec le réactif anti X_G (++) , négatif avec l'anti non X et l'anti C'] et retrouvé libre dans le sérum (IAHP positive).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - L'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie (Prt. tot. : 68 %/100 Alb. : 60 % gammaglobulines : 6 %.)
 - Recherche d'ACAN négative.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 1 fl. de GR le 10 août ; 2 fl. le 24 août.

L'Aldomet est arrêté le 24 août 1976.

Une corticothérapie est débutée le 17 août 1976 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 6 mois.

Arrêt du traitement le 25 février 1977.

Pendant la première semaine du traitement, alors que l'Aldomet n'a pas encore été arrêté, on note plutôt une aggravation de l'anémie (passage de 8 g à 6 g d'Hb) et une transfusion est nécessaire.

Après l'arrêt de l'Aldomet, les GR remontent rapidement ; ils sont à 3,8 M au bout d'une semaine.

Stabilisation entre 3,5 et 4,2 M avec une Hb entre 11,5 et 13 g.

En juin 1978, 16 mois après l'arrêt du traitement, le TCD est retrouvé négatif. Il existe une petite anémie (10,6 g) sans autres signes cliniques ou biologiques d'hémolyse.

Conclusion

AHAA type χ_G chez une femme prenant de l'Aldomet depuis 2 ans.

La corticothérapie (6 mois 1/2) devient efficace dès l'arrêt de l'Aldomet.

Guérison de l'anémie hémolytique sans rechute de l'hémolyse (recul : 20 mois).

OBSERVATION N° 49

LAB... Juliette, 68 ans en 1975, est adressée pour incident transfusionnel dans le cadre d'une A.H.A.A.

Antécédents et histoire de la maladie

Accès palustres et ictère en 1933, au Maroc.

1954 : cholécystite traitée médicalement.

1961 : découverte d'une HTA, traitée depuis 1974 par Aldomet (2 cp/j).

En septembre 1975 : apparition brutale d'une asthénie, avec dyspnée d'effort puis ictère cutanéomuqueux avec urines foncées et température à 38°. Le bilan fait à l'hôpital de Valence permet de découvrir une anémie (2.500.000 GR) avec auto anticorps $\chi_G + \chi_M$, un diabète, un kyste du rein gauche (diagnostiqué sur les données de l'artériographie). La malade est transfusée ; il se produit un incident transfusionnel. Apparemment simple choc pyrogénique.

Entrée à E bis le 8 octobre 1975

- Examen clinique : disparition de l'ictère; ni splénomégalie, ni adénopathies, débord hépatique (1 TD), masse de la fosse lombaire gauche.
- Hémogramme : anémie (2.500.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8,5 g ; HCM : 34 pg ; VGM : 97 μ^3). Hyperleucocytose (13.000 GB) avec polynucléose (PN : 86 PE : 1 L : 8 M : 5). Plaquettes : 150.000
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose modérée (30 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes non augmentés : 13.000/MM³
 - Pas d'hyperbilirubinémie : 0,2 Mg % - Fer sérique : 45 χ
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (+++) avec présence d'un auto anticorps χ_G fixé sur les GR. [TCD positif avec le réactif anti χ_G (+++), négatif avec l'anti C'] et retrouvé dans le sérum (IAHP positive).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - Pas d'allo anticorps.

- Autres examens :

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.
Sérologie de l'hydatidose négative.
Ponction du kyste rénal : pas de cellules malignes. Liquide stérile.
Glycémie : 2,80 g.

Evolution et Traitement

L'Aldomet est poursuivi (2 cp/j).

Une corticothérapie est débutée le 10 octobre 1975 : SOLUPRED 80 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 2 semaines. La corticothérapie est ainsi rapidement arrêtée en raison d'une aggravation du diabète (glycémie à 5 g). On arrête aussi l'Aldomet.

Cependant, au bout de 2 semaines de traitement, l'anémie est corrigée et la positivité du TCD diminue (+).

Un an plus tard, le 5 octobre 1976, la guérison persiste et le test de Coombs direct est trouvé négatif.

Décès en novembre 1977 de cause inconnue.

Conclusion

AHAA type χ_G avec 2 facteurs étiologiques possibles (kyste rénal - traitement par l'Aldomet plus probable au vu de l'évolution).

La corticothérapie (1 mois) et l'arrêt de l'Aldomet permettent la guérison de l'anémie au bout de 2 semaines et la disparition de l'anticorps.

OBSERVATION N° 50

JUL... Lucienne, 57 ans en 1966, est adressée pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Pleurésie à l'âge de 8 ans. Hémoptysie à l'âge de 39 ans (DDB ?).

Rectite hémorragique traitée de mai 1964 à mai 1965 par la Salazopyrine.

En décembre 1965, apparition d'un ictère attribué d'abord à une hépatite virale mais qui se prolonge jusqu'en mars 1966. On découvre alors un test de Coombs positif. Une corticothérapie est instituée pendant 3 mois, puis interrompue brutalement alors que les doses étaient encore fortes (SOLUMEDROL 80 Mg/j).

Trois semaines plus tard, le 10 juillet 1966, poussée de déglobulisation (2.000.000 GR) avec ictère et rectorragies. La corticothérapie est reprise (SOLUMEDROL 80 Mg puis doses dégressives) pendant 6 semaines.

Entrée à H bis le 29 août 1966 pour bilan complémentaire

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (2 TD), examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : anémie très modérée (3.600.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 12 g ; HCM : 30 pg ; VGM : 90/43). Globules blancs et plaquettes normaux.
- Myélogramme : moelle érythroblastique, pas très riche, sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose modérée (40.000/MM3)
Hyperbilirubinémie indirecte (1,2 Mg %)
R.G. osmotique normale, mécanique un peu abaissée (12 %).
TCDP positif (++) avec présence d'un auto-anticorps γ G fixé sur les GR [TCD positif avec le réactif anti γ G (++) , négatif avec l'anti non γ G] non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome confirme l'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 16$ jours) avec séquestration splénique modérée (rate = 2 au 18e jour).
Hb alcalino résistante : 1,8 % - ^{Foie}Électrophorèse de l'Hb normale.
- Autres examens :
Électrophorèse des protéines normale.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Recherche de leuco et thromboagglutinines négative..

Evolution et Traitement

Pendant le séjour hospitalier, apparaît un zona ophtalmique pour lequel une corticothérapie brève (4 semaines) est instituée (100 Mg d'Hydrocortisone pendant 10 jours puis Médrol à doses dégressives).

L'anémie est ainsi complètement corrigée mais l'anticorps γ G persiste sur les GR et apparaît libre dans le sérum. Pas de rechute de l'anémie jusqu'en 1975. A cette époque, forte poussée de rectocolite ulcérohémorragique s'accompagnant d'une anémie importante (2.000.000 GR) dont le caractère hémolytique n'a pas été prouvé.

Correction de l'anémie, sans corticothérapie, avec un simple traitement martial.

En mars 1977, rechute a minima de la R.C.U.H.

En février 1978, l'hémogramme était normal et l'état général excellent.

Conclusion

AHAA type γ G chez une femme porteuse d'une R.C.U.H. L'anémie hémolytique se déclare 6 mois après la guérison de la première poussée évolutive de la R.C.U.H. Elle est guérie par 3 mois de corticothérapie mais rechute dès son arrêt. Nouvelle guérison de l'anémie par 10 semaines de corticoïdes mais persistance de l'anticorps en octobre 1966 (pas de vérification depuis).

Nouvelle poussée de la R.C.U.H. avec forte anémie 9 ans plus tard, mais rien ne prouve qu'il y ait eu hémolyse, d'autant qu'il y a eu guérison spontanée sans corticoïdes. On peut donc admettre la guérison de l'AHAA avec 12 ans de recul.

OBSERVATION N° 51

VAI... Michel, 51 ans en 1978, est adressé au Pr FAVRE-GILLY pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Diarrhée intermittente depuis l'enfance.

Abscès périnéphrétique à l'âge de 22 ans.

Allergie à l'aspirine - oedème de Quincke en 1972.

Rectorragies il y a 3 ans.

3 clochers fébriles en 1976.

En 1977, découverte d'une anémie avec TCD positif.

En janvier, février, mars 1978, poussées fébriles avec frissons suivies le lendemain d'ictère franc, d'urines acajou et de selles diarrhéiques, toujours après exposition au froid.

Hospitalisation à Annemasse en avril 1978 ; on trouve une anémie (2.400.000 GR) avec splénomégalie, TCD positif.

Le malade est transfusé.

Vu à la consultation du Dr FAVRE-GILLY le 23 mai 1978

- Examen clinique : subictère, pâleur, splénomégalie. RAS par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (3.200.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 11,5 g ; HCM : 32 pg ; VGM : 109 μ^3). Leucocytes : 8.400 avec polynucléose (PN : 76 L : 15 M : 9). Plaquettes basses, entre 60.000 et 120.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (48 %) à tendance macrocytaire. Lignées granuleuse et mégacaryocytaire bien représentées. Infiltration lymphoïde : 12 %.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hypertréticulocytose : 150.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 2,4 Mg % - Fer sérique : 77 μ
 - Taux d'haptoglobine très bas : 14.
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire type mixte γ G γ C' [TCD positif avec le réactif anti γ G (++)], l'anti non γ G (+) et l'anti C' (+)] L'anticorps est retrouvé dans le sérum (IAHP positive). Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens :

Electrophorèse : discrète hypergammaglobulinémie de type polyclonal.
Scintigraphie hépatosplénique montre un foie de volume normal avec splénomégalie importante homogène.

Une œsophagogastroscolpie montre un cordon variqueux du bas oesophage.

Laparascopie : foie de surface granitée et de couleur normale .

Une P.B.F. montre une fibrose interstitielle dans les zones portales avec infiltration inflammatoire discrète. Pas de stéatose ni cirrhose confirmée. Pigmentation hémossidérinique intéressant les cellules de Kuppfer.

La coloscopie montre des ulcérations superficielles avec liseré inflammatoire de plus en plus hémorragique en remontant dans le colon.

Le lavement baryté montre un aspect granuleux de rectocolite hémorragique sur tout le colon.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est débutée en mai : SOLUMEDROL : 60 Mg pendant 2 semaines puis 40 Mg, permettant le sevrage de transfusion. Persistance d'une anémie modérée et de l'anticorps γ_G (+). Disparition du revêtement γ_{MC} et de l'anticorps libre dans le sérum.

Disparition de la diarrhée.

Conclusion

AHAA type mixte chez un homme porteur d'une R.C.H.

Evolution semblant favorable sous corticothérapie mais on ne dispose d'aucun recul.

OBSERVATION N° 52

EST... Léa, 56 ans en 1975, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

1960 : mastectomie droite suivie de cobaltothérapie et de castration.

En juin 1974, asthénie intense avec pâleur, hépatosplénomégalie, polyadénopathies, urines foncées. Régression spontanée.

Le 13 août 1974, crise douloureuse de l'hypochondre droit, suivie de pigmentation des urines et de déglobulisation importante (2 $\bar{M}$ GR). Hépatomégalie (3 TD), splénomégalie (3 TD), micropolyadénopathies. Infiltration médullaire par une population lymphoplasmocytaire (20 %) d'aspect sécrétoire retrouvée sur l'adénogramme. La biopsie de moelle montre une moelle hypoplasique avec fibrose nette.

Par ailleurs, hypergammaglobulinémie majeure (Prot. tot. : 122 g/100, γ G : 62 %) de type polyclonal.

Enfin, AHAA avec hyperréticulocytose (100.000), bilirubine et R.G. normales, présence d'un auto anticorps froid fixé sur les GR et retrouvé dans le sérum.

La malade a été transfusée (12 fl. de GR). Pendant 3 mois, elle a reçu de l'ENDOXAN (200 Mg/j pendant 3 semaines puis 50 Mg pendant 2 mois). Pendant les 3 mois suivants, elle a reçu en discontinu (10 jours par mois) 6 Mg de Chloraminophène et 30 Mg de Solupred.

Correction de l'anémie ; régression incomplète des signes cliniques et biologiques.

Rechute de l'anémie en mars 1975.

Entrée à E bis le 24 mars 1975

- Examen clinique : ictère franc, splénomégalie modérée, hépatomégalie (2 TD), adénopathie sous maxillaire droite, température à 38°.
- Hémogramme : anémie majeure (1.130.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 3,8 g ; HCM : 35 pg ; VGM : 111/4³). 7.000 leucocytes avec polynucléose et petite myélémie (PN : 82 L : 13 M : 4 Myélocyte : 1). Plaquettes : 170.000.
- Myélogramme : moelle très riche avec très forte érythroblastose (70 %) à tendance macrocytaire. Lignée granuleuse très réduite. Pas de lymphocytose.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 140.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 4,1 Mg %
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire mixte γ G + C' et probablement γ G + γ MC' [TCD positif avec le réactif anti γ G (+) et anti C' (++)]
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
 - Pas d'agglutinines froides (AAF négative).
- Autres examens :
 - Splénogramme : tissu lymphoïde très minoritaire derrière une Métaplasie myéloïde prédominant sur les érythroblastes avec beaucoup de formes jeunes.
 - Biopsie de moelle : aspect de myélofibrose partielle : moelle hétérogène avec des zones riches et des zones pauvres en cellules myéloïdes. Existence de zones de fibrose focale parcellaire.
 - Electrophorèse : Prot. tot. : 79 g/100. Alb. : 62 % α_1 : 5 %
 α_2 : 7 % β : 12 % γ : 14 %
 - P.A.L. : 50/400.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 2 litres de GR la première semaine, 1 litre la 2e semaine.

Une corticothérapie continue est instituée le 26 mars 1975 : MEDROL 80 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 2 mois.

Arrêt le 17 juin 1975.

Un immunodépresseur (IMUREL 3 cp/j puis doses dégressives) est associé aux corticoïdes pendant 2 mois, puis continué seul pendant 7 mois. Arrêt le 5 janvier 1976.

L'anémie est corrigée au bout de 2 mois. Disparition de l'hépatosplénomégalie et de l'ictère.

Le bilan d'hémolyse du 13 janvier 1976 est normal : disparition des stigmates d'hémolyse et des anticorps.

Revue en avril 1978, plus de 2 ans après l'arrêt du traitement, en parfait état (GR : 4,5 M - Hb : 14 g).

Conclusion

AHAA type mixte γ G γ M C' accompagnant d'abord une hémopathie lymphoplasmocytaire secrétante guérie par chimiothérapie, récidivant 6 mois plus tard au cours d'un syndrome myéloprolifératif (Splénomégalie myéloïde avec myélofibrose partielle).

Corticothérapie pendant 3 mois. Immunodépresseurs pendant 9 mois.

Guérison de l'anémie en 2 mois.

Disparition des anticorps notée en fin de traitement.

Pas de rechute 2 ans après arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 53

LAB... Marie-Rose, 83 ans en 1976, est adressée pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

HTA avec insuffisance cardiaque, traitées par digitalo-diurétiques.

Asthénique depuis février 1976.

En mai 1976, à l'occasion d'une petite décompensation de l'insuffisance cardiaque, découverte d'une anémie (7 g d'Hb) normochrome régénérative avec hyperbilirubinémie indirecte.

Entrée à E bis le 3 juin 1976

- Examen clinique : pâleur, subictère conjonctival, splénomégalie très importante (5 TD). Pas d'adénopathies ni d'hépatomégalie.
- Hémogramme : anémie (2.500.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7 g; HCM : 28,4 pg ; VGM : 90 μ^3). Leucocytes normaux : 8.900 GB avec PN : 64 % PB : 1 % L : 25 M : 8, petite myélémie : 1 myélo + 1 métamyélo. Thrombopénie : 68.000 plaquettes.

- Myélogramme et apposition de moelle : désertiques.
- Biopsie de moelle : histologiquement, travées osseuses épaisses et nombreuses, réduction du tissu adipeux, avec fibrose collagène mutilante massive de type 2. Cytologiquement, moelle hypercellulaire avec hyperplasie érythroblastique et granuleuse et hypermegacaryocytose. Donc, ostéomyélofibrose de type 2.
- Splénogramme : fond lymphocytaire peu abondant ; métaplasie myéloïde surtout érythroblastique avec contingent granuleux et mégacaryocytaire.
- Dilan d'hémolyse :
Hyperrréticulocytose périphérique : 50.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,3 Mg % - Fer sérique : 110 X
R.G. normales.
TCDP positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire type C'
[TCD positif avec le réactif anti C' (++) ; négatif avec l'anti X_G]
Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
Pas d'agglutinines froides.
Kleihauer : 3,2 % de GR acidorésistants.
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines sériques normale.
Sérologie des virus pneumotropes, des rickettsioses négatives.
Sérologie de la syphilis (BW, Kahn, VDRL) très positive mais test de Nelson négatif.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Recherche d'anticorps antiplaquettes par la méthode de la sérotonine marquée positive (titre : 1/16e).
L'épreuve au radiofer montre une augmentation de la quantité de fer quittant quotidiennement le plasma (4 fois la normale) ; les comptages externes montrent une augmentation de l'activité au niveau de la rate et du foie.

Evolution et traitement

La malade est transfusée : GR : 500 cc le 5 juin 1976.
Une corticothérapie est débutée le 13 juin : MEDROL 60 Mg. Au bout de 2 semaines, aucune amélioration n'est notée.
La malade est transfusée et aussitôt perdue de vue.

Conclusion

AHAA type X_MC' sans agglutinines froides chez une femme porteuse d'une splénomégalie myéloïde avec myélofibrose.

Traitement par corticothérapie. Evolution non connue.

OBSERVATION N° 54

VAL... Vincent, 78 ans en 1976, adressé pour anémie et leuconeutropénie.

Antécédents et histoire de la maladie

Paludisme ; pas d'accès palustre depuis 1940.

En 1973, colectomie gauche pour sigmoïdite diverticulaire.

En janvier 1976, tableau de pneumopathie infectieuse avec température à 40°, toux, expectoration ; installation contemporaine d'une grande asthénie et d'un ictère avec urines foncées.

En mars 1976, découverte d'une anémie (2.000.000 GR - 7,3 g d'Hb) avec leuconeutropénie (2.000 GB - PN : 13 %).

Entrée à E bis le 22 mars 1976

- Examen clinique : ictère, splénomégalie (3 TD), pas d'hépatomégalie ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie (1.900.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 5,6 g ; HCM : 30,1 pg ; VGM : 93³). Leucopénie (2.400 GB) et neutropénie (PN : 18 % PE : 4 % L : 52 % M : 13 %). Thrombopénie : 4.000 plaquettes.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (40 %). Autres lignées myéloïdes bien représentées. Quelques plasmocytes.
- Biopsie de moelle : moelle hypercellulaire sans fibrose ; érythroblastose ; plasmocytose importante.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 30.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,9 mg % - Fer sérique : 105 X
 - R.G. à la limite supérieure de la normale (osmotique : Hi = 5,2 ; Ht = 3,7 - mécanique : 9 %).
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un anticorps X_G fixé sur les GR [TCD positif avec le réactif anti X_G (+++), négatif avec l'anti C] retrouvé dans le sérum (IAHP positive).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Électrophorèse et immunoélectrophorèse montrent une hypergammaglobulinémie (Prot. tot. : 70 % - gammaglobulines : 25 %) de type polyclonal.
 - Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
 - Absence de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.
 - Absence d'anticorps antithyroïde.
 - Recherche d'anticorps anti plaquettes négative.
 - Les tomographies pulmonaires objectivent une opacité nodulaire de la région moyenne du poumon droit.
 - La fibroscopie montre une lésion bourgeonnante sur la trachée, à la naissance de la BSD. Biopsie et brossage bronchiques ne permettent pas d'affirmer le néoplasme.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 2 litres de GR (les 25 mars et 26 mars).

Une corticothérapie est débutée le 26 mars : SOLUPRED 80 Mg/j pendant 12 jours, puis doses dégressives pendant 2 mois.

L'anémie régresse mais persiste (3,4 $\bar{M}$; 11 g d'Hb). L'anticorps disparaît du sérum, mais persiste fixé sur les GR.

La thrombopénie régresse : 120.000 plaquettes après un mois de traitement.

La leuconeutropénie disparaît dans les mêmes délais.

Fin mai, le malade arrête intempestivement son traitement.

Début juin, fléchissement des GR (3 $\bar{M}$; 9 g d'Hb). La corticothérapie est reprise : SOLUPRED 80 Mg puis doses dégressives.

En un mois l'anémie disparaît, l'anticorps persiste inchangé, sans hyperbilirubinémie ni hyperréticulocytose. Une discrète thrombopénie réapparaît (80.000 pl.).

Une nouvelle fibroscopie avec biopsie suspecte incite à poursuivre les investigations. Mais le malade les refuse. Il arrête spontanément son traitement en septembre et décède en décembre, probablement des suites de son cancer bronchique.

Conclusion

AHAA type χ G chez un homme probablement porteur d'un néoplasme bronchique. Disparition rapide de l'anémie et de l'hémolyse, sous corticothérapie, mais persistance de l'anticorps.

Décès de cause imprécise (probablement des suites du cancer bronchique).

OBSERVATION N° 55

ROC... Suzanne, 59 ans en 1974, est adressée pour bilan d'une anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Au printemps 1973, à l'occasion d'une baisse de l'E.G., découverte d'une anémie hémolytique auto-immune avec auto-anticorps de type C' (et probablement $\chi_{MC'}$) avec agglutinines froides (1/256) traitée par immunodépresseurs (Chloraminophène 2 cp/j).

Un an plus tard, en janvier 1974, persistance d'une anémie modérée (3,4 $\bar{M}$ de GR - 11,5 g d'Hb).

Entrée à E bis le 4 juin 1974 pour bilan

- Examen clinique : entièrement négatif.
- Hémogramme : anémie modérée (3.370.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 11,5 g ; HCM : 34,9 pg ; VGM : 96,4³). Globules blancs : 6.000 avec polynucléose (PN : 80 PE : 1 PB : 1 L : 15 M : 3). Plaquettes : 180.000.
- Biopsie de moelle : aspect de myélofibrose débutante. Infiltration lymphoïde (20 %) sur l'apposition.
- Bilan d'hémolyse : normalisé après 15 mois de Chloraminophène.
Réticulocytes bas : 6.000/MM³
Bilirubine indirecte normale : 0,5 Mg/100 Ml - Fer sérique : 75 %/100 cc
R.G. normales.
TCD négatif.
- Autres examens : VS = 26 %
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent une hypergammaglobulinémie modérée (20 %) de type polyclonal.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Latex négatif. Waaler Rose positif (1/64).
Sérologie de la syphilis positive (Kahn ++++ VRDL +++ BW (⊖) mais test de Nelson négatif.
Scintigraphie splénique : hypertrophie splénique homogène.
Lymphographie normale.

Evolution et Traitement

En juillet 1974, aggravation de l'anémie (2.800.000 GR) amenant à arrêter le Chloraminophène.

En novembre 1974, une corticothérapie est instituée : CORTANCYL 30 Mg/j et SYNACTHENE Retard, 1 Mg tous les 2 jours.

Malgré ce traitement, fin décembre 1974, le nombre des GR reste à 3 M. Le Coombs direct est retrouvé positif (type C' et probablement γ MC' sans agglutinines froides) cependant que réticulocytes et bilirubine sont normaux. Une épreuve au radiochrome montre une hémolyse moyenne ($T_{1/2} = 13$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3,5$ au 14^e jour).

Fin janvier, après 4 mois de corticothérapie, les GR sont à 2,9 M. Une splénectomie avec cholécystectomie est pratiquée le 3 février 1975. L'histologie révèle l'existence d'un adénocarcinome vésiculaire développé sur lésions de cholécystite lithiasique chronique.

En mars 1975, ictère par hépatite transfusionnelle (SGOT : 850 ; SGPT : 650 ; Ag Australia positif). Persistance d'une anémie importante (GR : 2 M) motivant de nouvelles transfusions (6 fl. de GR).

Début septembre 1975, apparition de douleurs de l'hypocondre droit avec fièvre et empatement de la région faisant évoquer une récidue néoplasique et débiter un traitement associant antimitotiques (5 F.U. Endoxan) et corticoïdes (Solumédrol 60 Mg/j).

A cette même époque, récidence de l'anémie qui avait disparu, avec hyperbilirubinémie indirecte (1,2 Mg/100 Ml). Coombs direct inchangé avec réapparition d'agglutinines froides.

Fin septembre, découverte d'une sténose serrée du sigmoïde, d'allure extrinsèque. La laparotomie permet de découvrir des métastases adénocarcinomateuses ovariennes et péritonéales.

Décès brutal, 5 jours après l'intervention, le 8 octobre 1975.

Conclusion

AHAA de type non χ_G , associée à une myélofibrose débutante, expliquant le caractère peu régénératif de l'anémie.

Celle-ci résiste à un traitement immunodépresseur de 15 mois alors que l'anticorps avait disparu. Elle réagit peu à la corticothérapie et disparaît transitoirement après la splénectomie qui fait découvrir un cancer de la vésicule.

Décès, après rechute de l'anémie, par évolution locale et métastatique du cancer.

OBSERVATION N° 50

GUI... Jeanne, 81 ans en 1973, est adressée pour anémie et baisse de l'état général.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1971, découverte d'un kyste du rein droit. Abstention thérapeutique.

En 1972, cobaltothérapie (4.000 rad/T) sur une tumeur parotidienne, probablement sarcomateuse. Disparition de la tumeur.

Au décours de la radiothérapie, installation d'une asthénie avec pâleur et dyspnée d'effort. Découverte de l'anémie fin janvier 1973.

Entrée à E bis le 2 novembre 1973

- Examen clinique : pâleur, petite fièvre à 38 le soir, ni ictère, ni splénomégalie. Pas de récurrence de la tumeur parotidienne.
- Hémogramme : anémie importante (2.080.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 22 % Hb : 6,9 g HCM : 33 pg). Hyperleucocytose (15.100 GB) avec polynucléose (PN : 81 PE : 1 L : 12 M : 6). Plaquettes : 215.000.
- Myélogramme : Moelle très riche, érythroblastique (60 %). Lignée granuleuse réduite. Mégacaryocytes normaux.
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes augmentés : 37.000/MM³
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte. Fer sérique : 95 μ g /100 cc.
R.G. normales.

TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte
[(TCD positif avec réactifs anti χ_G (++) , anti non χ_G , anti C' (+),
négatif avec l'anti χ_M] Pas d'anticorps libres dans le sérum
(IAHP < 0).

Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens VS = 18 %
Electrophorèse et immunoélectrophorèse normales.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 2 fl. de GR le 9 février 1973.

Une corticothérapie est débutée le 10 février 1973 : SOLUMEDROL
80 Mg/j pendant 1 semaine puis 60 Mg/j pendant 17 jours, doses dégres-
sives ensuite.

Après 1 mois de traitement, le nombre de GR est remonté à 3,3 $\bar{M}$.
L'anticorps χ_G persiste (+++) mais le C' a disparu.

Le 13 mars, la malade est rehospitalisée pour rectorragies dues
à un polype rectal qui est électrocoagulé. Un flacon de sang est
transfusé le 13 mars (2.700.000 GR).

Après cet incident, l'évolution favorable reprend et, à la fin
du 2e mois de traitement, les GR sont à 3,5 $\bar{M}$ avec 12,2 g d'Hb.

Décès en octobre 1973, de cause inconnue.

Conclusion

AHAA type mixte chez une femme opérée d'une tumeur de la parotide
et porteuse d'un kyste du rein.

Evolution favorable sous corticothérapie avec disparition de
l'anémie, disparition de l'anticorps χ_G mais persistance du χ_G .

OBSERVATION N° 57

LAC... Marguerite, 86 ans en 1970, est adressée pour rechute
d'une anémie hémolytique auto immune sous corticothérapie.

Antécédents et histoire de la maladie

Plusieurs séjours à l'hôpital de Villefranche pour pneumopathie,
lithiase vésiculaire et, depuis 5 ans, anémie hypochrome associée à
un antrite.

En juillet 1970, hématémèse et découverte d'une anémie hémoly-
tique auto-immune (1.800.000 GR - anticorps non χ_G). Une corticothérapie
permet d'améliorer l'anémie (3.400.000 GR) mais rechute au bout de
1 mois de traitement. Par ailleurs, ulcération de l'angulus au TOGD.

Entrée à H bis le 5 septembre 1970

- Examen clinique : Bon E.G., pâleur, ni ictère, ni splénomégalie, adénopathie sus-claviculaire gauche.
- Hémogramme : anémie (3.040.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 10,2 g ; HCM : 33 pg ; Ht : 29 %). 5.500 leucocytes avec formule lymphocytaire (PN : 44 L : 45 M : 11). Thrombopénie modérée (114.000).
- Myélogramme : Erythroblastose. Lignées granuleuse et mégacaryocytaire sans anomalie. Participation lymphoïde (20 %).
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes peu élevés : 22.000/MM³
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte : 0,8 Mg/100 Ml
Hyposidérémie (fer sérique : 55 % - cap. totale de fixation de la sidéroph. : 375 %)
R.G. osmotique (Hi : 55 ; Ht : 3,4) diminuées, mécaniques normales (10 %).
TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps non %G fixé sur les globules, non retrouvé dans le sérum (IAHP < 0) - A.A.F. < 0.
L'épreuve au radiochrome confirme l'existence d'une hémolyse ($T \frac{1}{2}$ = 10,5 jours).
- Autres examens VS = 20 %
L'électrophorèse des protéines montre une hypoprotéïnémie (57 %) rapport $\frac{S}{C} = 1$, une hypergammaglobulinémie modérée (23 %) de type polyclonal.
L'endoscopie gastrique montre une ulcération du pilier antérieur de l'angulus avec aspect macroscopique de malignité. Microscopiquement, il s'agit d'un adénocarcinome anaplasique.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée (5 fl. de GR).

La corticothérapie n'a pas été poursuivie dans le Service. Décès en 1971.

Conclusion

AHAA type non %b chez une femme porteuse d'un néoplasme gastrique.
Amélioration imparfaite par la corticothérapie.

OBSERVATION N° 58

CHA... Andrée, 60 ans en 1964, est adressée pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

1933 : G.E.U.

1963 : Installation progressive d'une asthénie, puis dyspnée d'effort et pâleur.

En janvier 1964, découverte d'une anémie (2.700.000 GR).

Entrée à H bis le 24 janvier 1964

- Examen clinique : subictère, pas d'hépatosplénomégalie, pas d'adénopathies, apyrexie.
- Hémogramme : anémie (2.560.000 GR) normochrome, légèrement macrocytaire (Hb : 7,8 g ; CCHM : 31 % ; VGM : $100 \mu^3$). Hyperleucocytose (10.000 GB) avec polynucléose (PN : 74 PE : 3 PB : 1 L : 16 M : 6). Thrombopénie (20.000 plaquettes).
- Myélogramme : moelle très riche avec forte érythroblastose (66 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,5 Mg/100 Ml
Hypersidérémie : 290 γ /100 Ml.
R.G. abaissées tant osmotique (Hi : 6,7 - Ht : 3,1) que mécaniques (34 %).
TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR.
[TCD positif avec le réactif anti γ_G (++) , négatif avec l'anti non gamma G] , non retrouvé dans le sérum (IAHT < 0). Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse intense ($T \frac{1}{2} = 6$ jours).
- Autres examens VS = 60 %
Electrophorèse normale.
Sérologie de la syphilis négative.
Webor positifs à 3 reprises, mais radiographies gastriques et coliques normales.
Test de consommation de l'antiglobuline sur plaquettes négatif.

Evolution et Traitement

Pas de transfusions.

Une corticothérapie est débutée le 14 février 1964 : BETNESOL : 4 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 2 ans 1/2

Au bout d'un mois de traitement, l'anémie est corrigée (4,2 $\bar{M}$).

Au bout de 6 semaines, l'hyperbilirubinémie a disparu, les RG sont normalisés. Le test de Coombs reste très positif.

Il persiste une thrombopénie (entre 50.000 et 120.000 pl.).

En janvier 1965, un an après le début du traitement, pas de rechute de l'anémie, mais réapparition d'une hyperbilirubinémie indirecte avec présence d'Ac libres dans le sérum. RG normales. Arrêt des corticoïdes le 6 septembre 1966.

En juin 1969, alors que l'anémie n'a pas récidivé et que les plaquettes sont à 100.000, le bilan d'hémolyse montre la persistance de l'anticorps γ_G fixé sur les GR et présent dans le sérum, l'existence d'un TCD positif avec les réactifs anti non γ_G et anti C' (+), une fragilité globulaire mécanique.

On reprend donc la corticothérapie : BETNESOL 2 Mg/j pendant 6 mois puis doses dégressives pendant 4 mois.

Négativisation du test de Coombs.

Arrêt de la corticothérapie le 12 avril 1970.

Persistance de la thrombopénie entre 50 et 100.000.

En juin 1970, tableau d'occlusion intestinale aiguë faisant découvrir un cancer du rectum avec carcinose péritonéale.

Décès le 30 juin 1970.

Conclusion

AHAA de type mixte associée à une thrombopénie précédant de 6 ans la révélation clinique d'un cancer du rectum.

La corticothérapie (3 ans 1/2) permet la guérison de l'anémie en 1 mois et la disparition des anticorps (constatée après 5 ans d'évolution). La thrombopénie est améliorée.

Décès sans rechute de l'anémie par évolution terminale du cancer.

OBSERVATION N° 59

CHE... Lucien, 68 ans en 1967, est adressé pour anémie aiguë se corrigeant mal sous transfusions.

Antécédents et histoire de la maladie

Rectorragies évoluant depuis 1957. Bilan radiologique digestif négatif.

En juillet 1967, installation d'une asthénie avec dyspnée, céphalées, vertiges.

Le 21 juillet 1967, hospitalisation pour anémie aiguë. Un bilan complet à la recherche d'une cause hémorragique reste négatif. L'anémie persiste malgré les transfusions (2 litres de sang O.Rh + alors que le malade est O.Rh -).

Entrée à H bis le 21 août 1967

- Examen clinique : subictère puis ictère net ; pas de splénomégalie ; examen négatif en dehors de volumineux oedèmes des membres inférieurs.
- Hémogramme : Anémie majeure (1.320.000 GR), normochrome, macrocytaire (Hb : 4,5 g ; VGM : 130,4³) ; érythroblastose sanguine ; hyperleucocytose (52.000) avec myélémie (PN : 42 PE : 6 L : 37 M : 5 % + 1 myélocyte + 1 métamyélo. + 1 promyélo. + 7 éléments réticulaires). Plaquettes normales.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose marquée (40 à 60 %) et tendance macrocytaire. Réaction lymphoïde (20 à 30 %) non retrouvée plus tard. Pas d'autre anomalie.

- Bilan d'hémolyse :

Hyperrréticulocytose périphérique (390.000/MM³)

Hyperbilirubinémie indirecte (2,9 mg %)

R.G. diminuées tant osmotique (Hi : 6,4 ; Ht : 3,7) que mécaniques (25 %) et acide (Grosby positif).

TCDP positif (+++) ; présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR.

[TCD positif avec le réactif anti γ_G , négatif avec l'anti non γ_G] et retrouvé dans le sérum (IAHP positive : titre $>1/8$).

Pas d'agglutinines froides.

Le radiochrome montre l'existence d'une hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 4$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{foie}}{\text{rate}} = 3,4$ au 15^e jour).

- Autres examens :

L'électrophorèse montre une hypergammaglobulinémie modérée (Prot. tot. : 62 %/100 - gammaglobulines : 25 %) d'allure polyclonale, et une hypoalbuminémie (46 %).

Cytolyse hépatique : SGOT : 107 SGPT : 160 (V. normales < 40).

Sérologies des virus pneumotropes et de la syphilis négatives.

Recherche d'ACAN et de cellules LE négative .

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 6 litres de sang et 2 litres de GR pendant le premier mois. Une corticothérapie est débutée le 25 août 1967 : SOLUMEDROL 160 Mg/j pendant 6 semaines puis doses dégressives pendant 15 mois. Cette corticothérapie est associée à l'ACTH (100 Mg pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 7 mois) et à un immunodépresseur (Chloraminophène 3 cp/j pendant 8 mois).

L'anémie résiste d'abord aux fortes doses de corticoïde (employé seul puis avec l'ACTH.) Elle cède progressivement avec l'adjonction du Chloraminophène ; les GR atteignent 3,7 M au bout d'un mois de la triple association thérapeutique.

L'anémie est complètement corrigée en avril 1968, soit après 7 mois de la triple association. Réticulocytes et bilirubine sont alors normalisés.

L'anticorps disparaît en octobre 1968, après 14 mois de traitement.

L'évolution est émaillée de complications infectieuses mineures : infection urinaire avec coliques néphrétiques, bronchopneumopathies à répétition, zona intercostal.

Dernière consultation en décembre 1968 : bon état général ; pas d'anémie.

Découverte peu après d'un cancer de la vessie dont le malade meurt le 10 janvier 1970.

Conclusion

AHAA type γ_G survenant 2 ans environ avant un cancer de la vessie. Le traitement comporte des corticoïdes (16 mois), de l'ACTH

(5 mois), du Chloraminophène (8 mois).

L'anémie est d'abord rebelle aux corticoïdes et à l'ACTH; cède ensuite à l'adjonction de Chloraminophène.

Guérison lente en 8 mois. Disparition de l'anticorps notée au bout de 14 mois.

OBSERVATION N° 60

GIR... Pierre, 56 ans en 1961, est adressé pour anémie hémolytique auto-immune récidivante.

Antécédents et histoire de la maladie

Ethylisme important.

En septembre 1960, asthénie progressive puis ictère faisant découvrir une anémie hémolytique auto-immune.

Une corticothérapie de 6 mois guérit l'anémie. Mais en avril 1961 le malade arrête son traitement et c'est la rechute immédiate (anémie majeure à 800.000 GR) réagissant mal à la reprise des corticoïdes.

Entrée à E bis le 9 juin 1961

- Examen clinique : subictère conjonctival, hépatomégalie (2 TD), splénomégalie discrète. Pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.890.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9g ; HCM : 30 pg ; VG : 1,01). Petite hyperleucocytose (10.600 GB) avec polynucléose (PN : 62 L : 9 M : 9). Plaquettes à 225.000.
- Myélogramme : moelle riche avec petite érythroblastose (30 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,3 Mg/100 Ml
R.G. normales.
TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR
[TCD positif (+++) avec le réactif anti χ_G , négatif avec l'anti non χ_G] et retrouvé dans le sérum (IAHE positive).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
L'électrophorèse montre une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie (prot. tot. : 57 %/100 Alb. 54 % Gammaglobul. : 28 %).
Immunoélectrophorèse : élévation de la bête 2.M. Globuline.

Evolution et Traitement

Le malade reçoit 2,5 litres de GR, la première semaine

Une corticothérapie est reprise le 9 juin 1961 : Cortisone 200 Mg/j pendant 10 jours puis Cortancyl 40 Mg/j pendant 7 semaines.

On associe ACTH 50 Mg/j pendant 7 semaines.

Jusqu'à fin juillet, le nombre de GR se maintient entre 2,5 $\bar{M}$ et 3,2 $\bar{M}$.

Mais début août, nouvelle déglobulisation (1.700.000 GR) avec splénomégalie à 3 TD (participation d'une HTP probable) et fièvre à 39°.

Le malade est à nouveau transfusé (1,5 litre de GR et 1,5 litre de sang). La corticothérapie est accentuée : Cortisone 100 Mg/j pendant 5 jours puis 200 Mg/j pendant 8 jours. Association à 50 Mg d'ACTH quotidiennement.

L'ictère s'accroît (à bilirubine mixte) ; apparition d'hématome (TP = 13 %) et de Méloena. Persistance de l'anémie (2.100.000 GR).

Décès le 17 août 1961 par insuffisance hépatique (décompensation probable d'une cirrhose) avec syndrome infectieux (42.000 GB - PN : 75 %).

Conclusion

AHAAtype χ_G associée à une cirrhose éthylique probable.

Correction imparfaite de l'anémie et persistance d'une hémolyse après 2 mois de corticothérapie.

Reprise évolutive de l'hémolyse précédant d'une semaine le décès dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire grave.

OBSERVATION N° 61

UNI... Jeanne, 83 ans en 1965, est adressée au Pr CROIZAT pour anémie majeure avec leucopénie.

Antécédents et histoire de la maladie

Aurait fait depuis longtemps (?) des poussées ictériques fréquentes.

Depuis le début de 1965, baisse de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement).

Découverte en octobre 1965 d'une anémie traitée par fer et vit. B12 pendant une dizaine de jours, sans résultats.

Entrée à H bis le 12 novembre 1965

- Examen clinique : ictère franc avec urines foncées et selles décolorées, splénomégalie discrète (1 TD) sans hépatomégalie ni adénopathies. Ralentissement psychique. Déshydratation.

- Hémogramme : anémie importante (2.380.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,5 g ; Ht : 23 % ; VG : 1). Leucopénie importante (1.900 GB). Formule : PN : 72 % L : 16 % M : 10 % Myélocyte N : 2. Thrombopénie modérée (95.000).
- Myélogramme : moelle très riche. Erythroblastose (55 %) souvent macroblastique, parfois mégaloblastique. Défaut de maturation granuleuse avec métamyélocytes géants particulièrement dystrophiques. Nombreux mégacaryocytes plaquetto-gènes.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose sanguine : 215.000/MM³
Hyperbilirubinémie mixte : indirecte 6 Mg/100 ml et directe 2,5 Mg/100 ml
Hypersidérémie : 176 χ /100 Ml
R.G. osmotique normale, mécanique diminuée (14 %).
Test immunologiques et métaboliques négatifs.
Kleihauer : 75 % hématies acido-résistantes. Pas d'Hb alcalinorésistante.
- Autres examens :
L'électrophorèse des protéines sériques montre une hypoalbuminémie, une élévation des gammaglobulines d'allure polyclonale (Prot. tot. 69 %/100; Alb. 42 % ; glob. 29 %).
Dosage de la vitamine B6 et de l'acide folique dans le sang : normaux.
Taux de vitamine B12 légèrement diminué : 93 μ g/ml
Test d'absorption de la vit. B6 : normal.
Bilan hépatique : TP : 47 % - cholestérol : 1,15 g/l - test de floculation très positifs (Hanger +++ Mac Lagan 7,7 U.M.L., SGOT : 21 U ; SGPT : 20 U ; phosph. alc. : 3,1 U (N < 5 U).
Laparoscopie : gros foie global, clair, ferme, à surface lisse; grosse vésicule tendue.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 5 l. de GR et 2,5 l de sang en 6 mois.

Le traitement comprenant Foldine 4 cp/j pendant 3 mois et vit. B 12 100 χ /j pendant 3 mois amènent la disparition de la macroblastose. Mais l'anémie et la leucopénie persistent.

Le 10 mars 1966, un nouveau bilan d'hémolyse montre l'existence d'un auto anticorps χ G fixé sur les globules (TCD positif avec le réactif anti χ , négatif avec l'anti-non χ G) non retrouvé dans le sérum (IAHT < 0).

Le reste du bilan étant parfaitement normal.

Une recherche de leuco et thromboagglutinines est positive.

Fin avril, poussée d'hémolyse objectivée par une baisse des GR (1.700.000), une réascension de la bilirubine indirecte (1,9 Mg/100 Ml) et une remontée des réticulocytes (65.000).

A cette même époque, poussée hyperthermique et décès le 7 mai 1966 de cause mal élucidée.

Conclusion

AHAA type χ_G chez une femme porteuse d'un tableau de cirrhose du foie (données biologiques et laparoscopiques).

Evolution suivie pendant 6 mois sans traitement spécifique de l'AHAA. Décès de cause non élucidée.

OBSERVATION N° 62

CHA... Agathe, 69 ans en 1965, est adressée pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Malade porteuse d'un syndrome de Raynaud (début impossible à préciser).

En mars 1965, découverte d'une anémie (GR : 1.400.000 ; Hb : 5,9g) normochrome, macrocytaire, traitée par vit. B12.

En juillet 1965, l'anémie persiste. Le bilan fait à Bourg (Dr St-CYR) montre une anémie (2.400.000 GR) avec érythroblastose médullaire (60 %) et auto-agglutination des hématies. Chimisme gastrique et TOGD normaux.

Entrée à H bis le 8 novembre 1965

- Examen clinique : pâleur, tachycardie, débord hépatique, ni ictère, ni splénomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : pas d'anémie, mais tendance macrocytaire (VGM : 100 μ^3). Globules blancs normaux en nombre et formule. Hyperplaquettose (750.000).
- Myélogramme : érythroblastose (35 %) sans mégaloblastose et sans autre anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Pas d'hyperméridiculocytose (5.000/MM³)
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,2 Mg %)
 - R.G. diminuées, tant osmotiques (Hi : 5,8 - Ht : 3,7) que mécaniques (17,5 %).
 - TCDP positif (+) avec présence d'anticorps non χ_G (probablement $\chi_{MC'}$) fixés sur les GR. (TCD positif avec le réactif anti non χ_G (+), négatif avec l'anti χ_G). A.A.F. positive au 1/128e.
- Autres examens :
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Sérologies de la syphilis et des virus pneumotropes négatives.

Recherche de cryoglobuline négative.
Taux des folates dans le sang abaissé.

Evolution et Traitement

Le traitement comporte uniquement acide folique et vit. C.

La malade est revue en avril 1968, 2 ans 1/2 plus tard pour syndrome cérébelleux d'étiologie vasculaire probable. Elle n'était alors pas anémique. Le myélogramme montrait une érythroblastose (40 %) avec infiltration lymphocytaire diffuse atteignant 50 % dans certains champs, mais le plus souvent discrète, sans véritables nodules lymphoïdes. Il persistait une hyperbilirubinémie indirecte (1,9 Mg %), un anticorps $\gamma_M C'$ fixé sur les GR, et des agglutinines froides à un titre plus élevé (1/2048e).

En novembre 1969, tableau de cholécystite aiguë, faisant découvrir une néoformation sur vésicule lithiasique : décès dans les suites de l'intervention, par embolie pulmonaire. Persistance des anticorps.

Conclusion

AHAA type $\gamma_M C'$ + agglutinines froides avec infiltration lymphoïde médullaire progressive, précédant de 4 ans 1/2 la découverte d'un cancer de la vésicule sur vésicule lithiasique.

Compensation parfaite de l'hémolyse sans traitement. Persistance des anticorps après 5 ans d'évolution.

OBSERVATION N° 63

PER... Marie-Louise, 77 ans en 1976, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Poliomyélite en 1955 avec séquelles motrices du M.S.G.
Angor coronarien traité par Périrtrate et Persantine.
H.T.A. traitée depuis 3 ans par Rénèse, Aldomet.
Début 1975: apparition d'un syndrome de Raynaud.
Décembre 1976 : première poussée d'un ictère à rechute.
Février 1976 : nouvelle poussée ictérique faisant découvrir une anémie avec test de Coombs direct positif et agglutinines froides.

Entrée à E bis le 4 mars 1976

- Examen clinique : pas d'ictère, pas de splénomégalie, pas d'adénopathies.

- Hémogramme : anémie (2.890.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9,5 g ; HCM : 33 pg ; VGM : 89 μ^3). Discrète hyperleucocytose (9.500) avec petite polynucléose (PN : 72 PE : 3 PB : 2 L : 17 M : 6). Plaquettes normales (300.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (40 %) sans anomalies des autres lignées myéloïdes. Petite infiltration lymphoïde (< 20 %).
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes : 32.000/MM³
Bilirubine indirecte normale : 0,6 Mg/100 Ml.
R.G. très basses, tant osmotique (Hi > 7 - Ht : 2,5) que mécaniques (32 %).
TCDP positif (++) . Présence d'un revêtement globulaire (χ_M) + C'
[TCD négatif avec réactif anti χ_G , positif avec l'anti C' (++)]
Présence d'agglutinines froides (1/256) de spécificité anti I.
IAHP négative.
- Autres examens VS = 25 %
Électrophorèse et Immunoélectrophorèse des protéines sériques normales. Présence d'anticorps antinucléaires d'aspect homogène (1/1024) et réticulé (1/256). Pas d'anticorps anti ADN. Absence de cellules LE.
Biopsie de peau : pas d'arguments en faveur d'un LEAD.
Dosage du complément : valeurs basses C3 : 53 Mg % Ml (N : 110)
C4 : 9 Mg % (N : 30).
Sérologie des virus pneumotropes, de l'herpès, de la syphilis négatives ou non significatives.
Absence de cryoglobulines.

Evolution et Traitement

Arrêt de l'Aldomet. Transfusions (5 flacons de GR à Bourg ; 1 flacon à Lyon).

Une corticothérapie est instituée le 12 mars 1976 : SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 1 semaine, puis doses dégressives pendant 1 an (arrêt le 5 avril 1977).

Un traitement immunodépresseur complémentaire est instauré le 16 juin 1976 : IMUREL 2 à 3 cp/j pendant 1 mois 1/2, puis Chloraminophène 3 cp/j pendant 11 mois. Arrêt le 22 décembre 1977.

Pendant les 7 premiers mois, les GR sont maintenus autour de 3 M avec une transfusion par mois. Puis, avec l'espacement des transfusions, la stabilisation se fait à un niveau inférieur (2 à 2,5 M).

En août 1978, sans transfusion depuis plus d'un an et sans traitement depuis 8 mois, la malade a 9,7 g d'hémoglobine. Persistance des anticorps érythrocytaires, d'une hyperbilirubinémie indirecte modérée. Persistance des anticorps antinucléaires et du taux bas du complément sérique. Persistance du syndrome de Raynaud.

Conclusion

AHAA type χ_M C' + agglutinines froides chez une femme prenant de l'Aldomet depuis 3 ans.

L'arrêt de l'Aldomet, une corticothérapie de 1 an, un traitement immunodépresseur de 1 an, sont peu efficaces, le seul résultat étant le sevrage des transfusions.

Le rôle de l'Aldomet est donc discutable et nous la classons dans la catégorie étiologique : maladie des agglutinines froides (syndrome de Raynaud, taux élevé d'agglutinines froides, infiltration lymphoïde médullaire).

OBSERVATION N° 64

AIB... Pierre, 35 ans en 1977, est adressé au Dr BRYON pour anémie hémolytique avec auto-anticorps.

Antécédents et histoire de la maladie

En septembre 1977, installation d'une dyspnée d'effort avec "palpitations". En octobre 1977, apparition d'un ictère faisant découvrir une anémie (3.200.000 GR) avec hyperréticulocytose (500.000), hyperbilirubinémie indirecte (5,1 Mg %) et test de Coombs direct positif avec le réactif anti χ_G (++). Par ailleurs, R.G. osmotiques et mécaniques basses. Pas de splénomégalie ni adénopathies. Le malade est transfusé. Une corticothérapie est débutée le 25 octobre : CORTANCYL 60 Mg puis 45 Mg.

Entrée à E bis le 23 novembre 1977

- Examen clinique : subictère, examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : complètement normalisé.
- Myélogramme : moelle riche avec nette érythroblastose discrètement macrocytaire. Pas d'autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Disparition de l'hyperréticulocytose.
 - Persistance d'une hyperbilirubinémie indirecte (3,1 Mg).
 - R.G. normalisées.
 - TCDP positif (+) avec persistance de l'anticorps χ_G fixé sur les GR.
 - [TCD positif avec le réactif anti χ_G (+), négatif avec l'anti C']
 - non retrouvé dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
 - Électrophorèse des protéines sériques normale.
 - Sérologies de la MNI, de la toxoplasmose, de la rubéole, des virus pneumotropes, de l'herpès, de la syphilis négatives.
 - Recherche d'ACAN et de cellules LE négative. Latex, Waaler Rose négatif.
 - Présence d'anticorps anti muscles striés (1/20e).

Evolution et Traitement

La corticothérapie est poursuivie : SOLUPRED 60 Mg/j pendant 4 semaines puis doses dégressives.

Revu le 20 décembre 1977 avec un hémogramme parfait. Pas de nouvelles du malade depuis cette date.

Conclusion

AHAA type X_G idiopathique, traitée par corticothérapie.

Guérison de l'anémie en moins d'un mois.

Persistance de l'anticorps au bout d'un mois. Mais faible recul.

OBSERVATION N° 65

BAR... Marie-Gabrielle, 79 ans en 1972, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique à auto anticorps chauds et difficultés transfusionnelles.

Antécédents et histoire de la maladie

Phlébite du post partum en 1920, suivie d'ulcère variqueux compliqué en 1952 d'un tétanos.

Découverte en 1966 d'une lithiase vésiculaire, d'un ulcère de la petite courbure gastrique (non néoplasique) et surtout d'une splénomégalie à 3 TD d'étiologie non décelée (NF et myélogramme normaux à l'époque).

En novembre 1972, à l'occasion d'une bronchopneumopathie infectieuse, découverte d'une anémie (2.000.000 GR) avec auto anticorps chauds. Les transfusions se révèlent difficiles du fait de ces auto-anticorps. Corticothérapie pendant 4 jours (80 Mg SOLUMEDROL).

Entrée à H bis le 24 novembre 1972

- Examen clinique : ni ictère, ni fièvre, ni adénopathies ; splénomégalie stable à 3 TD.
- Hémogramme : anémie importante (1.880.000 GR) normochrome, normocytaire (Ht : 17 % Hb : 5 g HCM : 30 pg). Hyperleucocytose (14.600 GB) avec myélémie (Myélocyte N. 10 % PN : 55 % PE : 1 % PB : 2 % L : 21 % M : 11 %). Plaquettes normales (306.000).
- Myélogramme : nette érythroblastose (40 à 45 %). Petites lymphoplasmocytose sans anomalie des autres lignées.

- Bilan d'hémolyse :

Hyperréticulocytose sanguine : 27.000/MM³

Bilirubine indirecte normale : 0,5 Mg/100 Ml - Fer sérique : 70 μ /100 cc
R.G. diminuées tant osmotique (Hi : 5,8 Ht : 2,2) que mécaniques (15 %).

TCDP positif (++++); présence d'un revêtement globulaire mixte

(TCD positif avec le réactif anti χ_G (++++)) et avec le réactif anti C¹ (+), négatif avec l'anti χ_M . Ces anticorps ne sont pas retrouvés dans le sérum (IAHP < 0). Pas d'agglutinines froides.

L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse importante ($T_{\frac{1}{2}} = 8$ j) avec séquestration splénique importante ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 48$ au 7e jour, 12 au 14e jour).

- Autres examens :

Electrophorèse des protéines sériques normale.

Splénogramme : fond lymphoïde avec plasmocytose sans érythroblastes, mais quelques mégacaryocytes.

Présence d'ACAN d'aspect homogène (1/4096). Absence d'anticorps anti ADN.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée (2 flacons de GR). La corticothérapie est poursuivie : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 4 semaines, doses dégressives ensuite.

L'anémie est ainsi améliorée ($2.500.000 < GR < 3.000.000$)

Mais décès en février 1973, des suites d'une bronchopneumopathie sévère avec état septicémique. Elle avait alors 3.000.000 GR.

Conclusion

AHAA type mixte probablement idiopathique traitée par corticothérapie (3 mois). Amélioration imparfaite de l'anémie.

Décès par complications infectieuses favorisées par la corticothérapie.

OBSERVATION N° 66

BEN... Jacob, 38 ans en 1968, est adressé pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Variolo dans l'enfance ; tuberculose pulmonaire en 1951.

En août 1967, asthénie intense, vertiges, paresthésies des extrémités font découvrir une anémie (2.500.000 GR) dont la nature hémolytique auto-immune est établie en novembre 1967. Un traitement associant transfusions, corticothérapie et immunodépresseurs est instituée à la mi-novembre.

Entrée à H bis le 2 janvier 1968 pour examens complémentaires :

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie (1 TD), R.A.S. par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (3.450.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 10 g ; HCM : 29 pg ; VGM : 97,4³). Tendance leucopénique (3.700 GB) et neutropénique (PN : 50 PE : 5 PB : 2 L : 21 M : 22). Plaquettes normales (160.000).
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 102.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,6 Mg %
 - R.G. mécanique baissé (11 %) ; R.G. osmotique normale.
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps χ G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ G (++) , négatif avec l'anti non χ) non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome confirme l'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 18$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3$ au 12e jour).
- Autres examens : VS = 7 %
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.
 - Splénogramme normal. Hypertrophie splénique modérée et homogène à la scintigraphie.

Evolution et Traitement

La corticothérapie est reprise le 20 janvier 1968 (SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 1 semaine puis doses dégressives pendant 8 mois), associée à un immunodépresseur (IMUREL 2 cp puis 1 cp pendant 9 mois). Le traitement est interrompu le 15 octobre 1968 (au total 11 mois de traitement). L'anémie et la splénomégalie ont disparu au bout de 2 semaines de traitement. Au bout de 3 mois, réticulocytes et bilirubine sont normalisés et le TCD est trouvé négatif.

Pas de rechute notée le 23 février 1978 (10 ans de recul).

Conclusion

AHAA type χ G idiopathique.

Corticothérapie pendant 10 mois et immunodépresseur pendant 11 mois.

Guérison rapide, hématologique et immunologique, sans rechute.

OBSERVATION N° 67

BOR... Louis, 53 ans en 1967, est adressé pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Diphtérie à l'âge de 16 ans.

Début 1967, installation d'une asthénie avec dyspnée d'effort, amaigrissement et crises douloureuses abdominales, type coliques hépatiques.

En octobre 1967, apparition d'un ictère et découverte d'une anémie macrocytaire (1.600.000 GR) avec auto anticorps chaud type χ_G . Le traitement comporte des corticoïdes (SOLUMEDROL 60 Mg/j pendant 6 semaines), de l'acide folique et de la vitamine B12, auxquels on adjoint, en janvier 1968, 3 cp de Chloraminophène pendant 3 semaines.

Entrée à H bis le 8 décembre 1967

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie ; examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : persistance de l'anémie (2.320.000 GR) normochrome (Hb : 6,5 g), 4.000 leucocytes avec formule normale en dehors d'une petite myélémie (2 %). Plaquettes normales.
- Myélogramme : moelle riche avec forte érythroblastose (70 %) sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique (60.000/MM³)
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,8 Mg %)
 - R.G. osmotique normale, mécanique diminuée (19 %)
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G (++) , négatif avec l'anti non χ_G) et retrouvé libre dans le sérum (IAHP positive au 1/8).
 - L'épreuve au radiochrome montre l'existence d'une hémolyse importante ($T_{1/2} = 5$ jours) avec séquestration splénique importante ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 16$ au 15e jour).
- Autres examens :
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines normales.
 - Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

Le malade n'est pas transfusé mais reçoit d'abord de l'ACTH (80 Mg pendant 1 mois) puis une association corticoïdes (SOLUMEDROL 160 Mg puis 120 Mg), immunodépresseurs (3 cp de Chloraminophène pendant 4 mois).

L'anémie restant importante (GR autour de 2 M), une splénectomie est pratiquée le 25 mai 1968. La vésicule lithiasique est enlevée simultanément. L'aspect histologique de la rate est typique des hémolyses importantes, sans autre anomalie splénique. La P.B.F. est normale.

Les corticoïdes sont arrêtés en juin 1968, alors que le succès de la splénectomie est manifeste : 3.500.000 GR.

Ce succès partiel est stable 6 mois plus tard puisqu'en novembre 1968 les GR sont à 3.400.000. Le ICD n'a pas été refait et le malade a été perdu de vue.

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique, résistant au traitement, corticoïdes et immunodépresseur. Amélioration très nette par la splénectomie, stable 6 mois plus tard.

OBSERVATION N° 68

BOU... Reine, 32 ans en 1970, est adressée pour rechute d'une anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Le 20 août 1970, ictère franc, isolé, d'apparition brutale survenant au décours d'un rhume prolongé. Découverte, au C.H.U. de Dijon, d'une anémie (2.400.000 GR ; Hb : 7,4 g) normochrome normocytaire, hypersidérémique avec hyperbilirubinémie indirecte (1,2 Mg %), érythroblastose médullaire sans autres anomalies du myélogramme. Présence d'une splénomégalie. Les tests de Coombs direct et indirect sont positifs.

Une corticothérapie est instituée pendant 3 semaines (SOLUPRED 40 Mg puis doses dégressives) et interrompu le 15 septembre 1970 alors que les GR sont à 3.600.000 avec une Hb à 10,4 g.

Entrée à H bis le 4 octobre 1970

- Examen clinique : rechute de l'ictère, splénomégalie, examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (1.950.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 6,2 g ; HCM : 32 pg ; VGM : 97,4³). Nombre de leucocytes normal (4.900 GB) avec polynucléose relative (PN : 75 ; PE : 1 ; L : 18), petite myélémie (Myélo : 3 ; Métamyélo : 3). Discrète thrombopénie (106.000).
- Bilan d'hémolyse
 - Hypertréticulocytose périphérique (214.000/MM³)
 - Hyperbilirubinémie indirecte (1,5 Mg %)
 - R.G. normales
 - TCDP positif avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR. Pas d'agglutinines froides.
 - Electrophorèse de l'Hb normale.

- Autres examens :

Electrophorèse : discrète hypergammaglobulinémie d'aspect polyclonal.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 1 litre de GR.

La corticothérapie est reprise : SOLUMEDROL : 80 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 6 mois.

Au bout de 2 semaines, on a 3.800.000 GR avec 12 g d'Hb ; plaquettes et réticulocytes sont normalisés.

Au bout de 2 mois de traitement, l'anémie a disparu et le TCD est trouvé négatif.

Arrêt de la corticothérapie début mai 1971. Deux mois plus tard, persistance de la guérison hématologique et immunologique. Absence de stigmates d'hémolyse. A noter une thrombopénie modérée (115.000 pl.).

Pas de rechute notée le 26 février 1978.

Conclusion

AHAA de type X_G idiopathique. Une corticothérapie efficace mais trop brève est suivie d'une rechute cédant à la reprise du traitement (6 mois 1/2). La guérison hématologique et immunologique est alors obtenue en 2 mois (recul 7 ans).

OBSERVATION N° 69

BRU... Gisèle, 11 ans en 1974, est adressée pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

A l'âge de 8 ans, à l'occasion d'une visite systématique, découverte d'une splénomégalie modérée.

Quelques épisodes de subictère conjonctival noté par la mère.

En janvier 1973, tableau d'ictère fébrile avec hépatosplénomégalie faisant découvrir une anémie (1.200.000 GR) avec hyperbilirubinémie libre (14 Mg/l), test de Coombs direct positif (Ig G). Une transfusion et une corticothérapie de 1 mois aboutissent à la correction de l'anémie. Négativation du test de Coombs direct mais persistance d'une splénomégalie et d'un subictère.

En juin 1974, dans un contexte d'indigestion, ictère généralisé sans déglobulisation importante (3.500.000 GR). Pas de traitement.

Entrée à E bis le 18 août 1974

- Examen clinique : splénomégalie (3 TD) sans hépatomégalie ni adénopathies. Pas d'ictère. Apyrexie.
- Hémogramme : Petite anémie (3.170.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 10,4 g ; HCM : 32 pf ; VGM : $91 \mu^3$). Globules blancs normaux : 7.200 GB avec PN : 73 PE : 1 L : 21 M : 5. Plaquettes : 150.000.
- Myélogramme : moelle riche, avec forte érythroblastose normocytaire (60 %), petite lymphoplasmocytose sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 35.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,2 Mg/100 ml - fer sérique : 60 μ g /100 ml
 - R.G. discrètement diminuées : ostomique (Hi : 4,9 - Ht : 3,4) et mécanique (11 %).
 - TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif (+) avec le réactif anti χ_G , négatif avec les autres) et non retrouvé dans le sérum (IAHP < 0).
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse intense ($T \frac{1}{2} = 5,4$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 2,2$; $\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3$ au 15e jour).
- Autres examens :
 - Splénogramme : pas de signe évident de stimulation immunitaire.

Evolution et Traitement

Aucun traitement n'est institué. Mais la splénomégalie et une anémie discrète persistent. Une splénectomie avec cholécystectomie (lithiase vésiculaire associée) est pratiquée en juin 1976. L'anémie disparaît.

En août 1978, la malade allait très bien. Il n'a pas été refait de bilan immunologique.

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique, ayant rechuté 1 an après une corticothérapie très brève (1 mois). Guérison par splénectomie dont l'indication est posée devant l'importance de l'hémolyse et de la séquestration splénique. Recul : 2 ans.

OBSERVATION N° 70

CAB... Amélie, 69 ans en 1972, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour traitement d'une anémie hémolytique auto immune avec thrombopénie.

Antécédents et histoire de la maladie

A 19 ans, péritonite tuberculeuse.

A 20 ans, RAA compliqué de rétrécissement mitral.

A 65 ans, hépatite virale.

Début janvier 1972, à l'occasion d'une baisse de l'état général avec douleurs épigastriques, découverte d'une anémie importante (1.300.000 GR) avec thrombopénie (45.000 plaquettes) ; splénomégalie nette ; hyperbilirubinémie indirecte et test de Coombs direct positif (type χ_G pur). La malade est transfusée (3 fl. de GR). Une corticothérapie est instituée (MEDROL 30 Mg puis 20 Mg) pendant 3 mois.

Les GR remontent à $3,7 \bar{M}$ et les plaquettes à 175.000, au bout d'un mois. Au bout de 3 mois, l'anémie a disparu ($4,8 \bar{M}$) mais la thrombopénie rechute.

Entrée à E bis le 24 avril 1972

- Examen clinique : purpura au niveau des membres, splénomégalie discrète. Pas d'ictère, pas d'adénopathies.
- Hémogramme : pas d'anémie (4.800.000 GR ; 15,4 g d'Hb), hyperleucocytose discrète (9.500 G.B.) avec polynucléose (PN : 77 PE : 2 L : 19 M : 2). Thrombopénie importante : 20.000 plaquettes.
- Myélogramme : érythroblastose (49 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes non augmentés.
 - Bilirubine indirecte normale (0,9 Mg %) - Fer sérique : 71 χ
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif (+++) avec le réactif anti χ_G , négatif avec l'anti χ_M et l'anti C') non retrouvé dans le sérum (IAHP négative). Pas d'agglutinines froides.
 - Les épreuves au radiochrome et au radiofer montrent une hémolyse de moyenne importance ($T \frac{1}{2} = 15$ jours) avec séquestration splénique modérée ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 1,2$ au 14e jour) et une hyperactivité érythropoïétique compensatrice.

Evolution et Traitement

La malade ne reçoit aucun traitement spécifique. Elle est revue un an plus tard, en mai 1973. Il n'y a alors pas eu rechute de l'anémie et les plaquettes sont à 100.000

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique traitée par les corticoïdes pendant 3 mois. Guérison de l'anémie sans rechute 1 an plus tard.

A noter l'association à une thrombopénie ayant rechuté à l'arrêt des corticoïdes mais qui s'est corrigée spontanément.

OBSERVATION N° 71

CER... Claude, 14 ans en 1961, est adressée au Dr FAVRE-GILLY pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1955, à l'âge de 8 ans, ictère de durée brève (8 jours).

En juin 1961, nouvel épisode ictérique avec anémie (3.100.000 GR) qui s'accroît fin juillet (1.900.000 GR). Un auto-anticorps chaud incomplet est mis en évidence. Celui-ci perturbe le groupage rhésus et la malade rhésus négatif est transfusée par erreur avec du sang rhésus positif. Une corticothérapie est débutée le 31 juillet 1961 : CORTANCYL 30 Mg/j.

Vue au cabinet du Dr FAVRE-GILLY le 15 septembre 1961

- Examen clinique : ictère, splénomégalie, RAS par ailleurs.
- Hémogramme : Absence d'anémie (4.800.000 GR - Hb : 15 g). Pas d'anomalie des blancs : 7400 GB dont PN : 69 % PE : 1 % L : 27 % M : 3 %. Plaquettes normales : 280.000.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte : 3,8 mg %
R.G. normales.
TCDP positif (++) avec présence d'un auto-anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif (++) avec le réactif anti χ_G , négatif avec le réactif anti non χ) non retrouvé dans le sérum (IAHE négative). Pas d'agglutinines froides.

Evolution et Traitement

La corticothérapie est poursuivie à plus faibles doses (CORTANCYL 10 Mg) jusqu'au 13 octobre 1961, soit une durée totale de 2 mois 1/2.

Dès l'arrêt des corticoïdes, le nombre de GR fléchit et tombe à 3.150.000 ; la bilirubinémie s'élève (8 Mg %). Par ailleurs, constatation d'un anticorps irrégulier anti rhésus dans le sérum (1/32). La malade reçoit alors 3 flacons de GR entre le 3.11 et le 7.11. La corticothérapie est reprise le 3 novembre 1961 : MEDROL 20 Mg/j pendant 4 mois puis doses dégressives pendant 10 mois. Association pendant 2 mois à 25 mg d'ACTH par semaine.

Au bout de 6 semaines, la malade n'est plus anémique. La corticothérapie est arrêtée le 10 janvier 1963 (14 mois). L'anémie n'a pas récidivé 14 ans après l'arrêt du traitement. L'auto-anticorps a disparu le 30 décembre 1964 ; il est réapparu de façon transitoire en septembre 1965 (χ_G), en juillet 1971 (C'), en octobre 1974 (χ_G) et mars 1977 (χ_G).

En juillet 1971 et mars 1977, il y a eu également hyperbilirubinémie indirecte sans modification des réticulocytes ni des RG.

Par ailleurs, persistance de l'iso anticorps anti rhésus entre 1/128 et 1/258. La malade a accouché en avril 1976 d'un garçon rhésus positif ayant présenté un ictère néonatal avec hyperbilirubinémie modérée qui n'a pas nécessité d'exchange transfusion.

Conclusion

AHAA idiopathique type χ_G , traitée par une corticothérapie de 2 mois 1/2 corrigeant l'anémie. Rechute à l'arrêt du traitement.

Nouvelle corticothérapie de 14 mois entraînant une guérison définitive de l'anémie (14 ans de recul). Disparition de l'Ac avec réapparition transitoire.

Complication de l'AHAA : iso immunisation au facteur rhésus.

OBSERVATION N° 72

COT... Alphonse, 67 ans en 1960, est adressé pour anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

En avril 1960, apparition d'une dyspnée d'effort avec asthénie intense et subictère. En août 1960, se surajoutent des oedèmes bi-malléolaires. En septembre, hospitalisation pour anémie fébrile (38°) avec ictère, splénomégalie et test de Coombs direct positif. Le malade est transfusé (500 cc de sang) et mis sous corticothérapie (40 Mg de CORTANCYL) le 21 septembre 1960.

Entrée à H bis le 28 septembre 1960

- Hémogramme : anémie (2.020.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 7,7 g) ; HCM : 37 pg ; VG : 1,20). Hyperleucocytose (17.200) avec polynucléose (PN : 72 PE : 1 L : 14 M : 11) et petite myélémie (2 myélocytes). Plaquettes normales (210.000 pl.).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 Hyperréticulocytose périphérique modérée (40.000/MM³)
 Hyperbilirubinémie indirecte (5,1 Mg %)
 R.G. diminuées, tant osmotique (Hi : 6,8) que mécanique
 TCDP positif. Présence d'anticorps χ_G fixés sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G , négatif avec l'anti non χ) retrouvés dans le sérum (IAHE positive).
 Absence d'agglutinines froides, d'hémolysines mono et biphasiques.
 Hb alcalino résistante : 2,8 %.
- autres examens :
 Electrophorèse des protéines sériques normale.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé (1 litre de GR). La corticothérapie est poursuivie : CORTANCYL 40 Mg pendant 1 mois puis doses dégressives pendant 4 mois 1/2.

Au bout d'un mois de traitement, la splénomégalie et l'hyperbilirubinémie ont disparu. Les GR sont stables, autour de 3.600.000. Persistance de l'anticorps. La corticothérapie est interrompue le 14 mars 1961 après 6 mois de traitement.

Le 23 mai 1961, rechute de l'anémie (2.500.000 GR - Hb : 8 g) avec ictère (hyperbilirubinémie indirecte : 5 Mg %) et splénomégalie. Le malade est à nouveau transfusé (1,750 litre de GR). La corticothérapie est reprise : SOLUMEDROL 40 Mg pendant 2 semaines puis doses dégressives.

Au bout de 15 jours, stabilité des GR autour de 3.600.000 et persistance de l'anticorps, puis le malade est perdu de vue.

Conclusion

AHAA type γ_G idiopathique.

Evolution rapidement favorable sous l'influence de la corticothérapie (6 mois).

Rechute à l'arrêt du traitement, à nouveau jugulée par les corticoïdes. Persistance de l'anticorps pendant toute l'évolution.

OBSERVATION N° 73

DAL... Herman, 72 ans en 1965, est adressé pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Fin 1964, baisse de l'état général : asthénie, amaigrissement rapide.

Début avril 1965, apparition d'un subictère et découverte d'une anémie importante (1.500.000 GR). Agglutination spontanée des hématies. Le malade est transfusé (3 flacons de sang).

Entrée à E bis le 28 avril 1965

- Examen clinique : subictère mais ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathies. Température entre 38° et 38°5, masse abdominale ombilicale (?).
- Hémogramme : anémie (1.340.000 GR) normochrome, normocytaire. 7.600 leucocytes avec PN : 70 % L : 20 % M : 10 %. Plaquettes à 300.000.
- Myélogramme : moelle riche avec forte érythroblastose (50 %) ferreprive, sans autre anomalie.

- Bilan d'hémolyse

Réticulocytes : 120.000/MM³

Hyperbilirubinémie indirecte : 2,6 Mg/100 Ml. Hypersidérémie : 395 X/100 Ml R.G. normales.

TCDP positif (+) avec présence d'un revêtement globulaire par un anticorps non X_G (TCD négatif avec le réactif anti X_G, positif (+) avec l'anti non X_G).

Présence d'anticorps libres dans le sérum (IAHT > 1/8).

Agglutinines froides < 1/32.

- Autres examens : VS = 77 %

L'électrophorèse montre une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie modérée d'allure polyclonale (Prot. tot. : 71 g/l ; Alb. 45 % ; gammaglobul. : 23 %).

Sérologie des virus pneumotropes et de la syphilis négative.

Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

TOGD ; L. baryté ; U.I.V. normaux.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : au total 4 litres de GR et 2,5 litres de sang pendant les 2 premiers mois.

Une corticothérapie est débutée le 3 mai 1965 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 6 semaines et 120 mg/j pendant 2 semaines. On associe 50 Mg d'ACTH par jour pendant les 3 dernières semaines.

Malgré ce traitement, le nombre de GR ne dépasse pas 2 M ; le malade se cachectise rapidement et devient fébrile (38°5).

Décès le 5 juillet 1965.

Conclusion

AHAA type non X_G sans agglutinines froides, idiopathique.

Résistance aux corticoïdes.

OBSERVATION N° 74

DE B... Alain, 18 ans en 1967, d'origine Italienne, est adressé pour anémie et hépatosplénomégalie.

Antécédents et histoire de la maladie

Primo infection en 1964.

Depuis début 1967, asthénie et poussées ictériques spontanément résolutives. Nouvel épisode en août 1967.

Entrée à H bis le 23 août 1967

- Examen clinique : ictère, splénomégalie (2 TD), débord hépatique (1 TD) examen négatif par ailleurs.

- Hémogramme : anémie très discrète (3.900.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 12 g ; HCM : 30 pg ; VGM : $97 \mu^3$). Globules blancs normaux en nombre et formule. Plaquettes normales (178.000).
- Myélogramme : moelle riche très érythroblastique (60 %). Petite lymphocytose, discrète réaction plasmocytaire sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose périphérique ($74.000/\text{MM}^3$)
Hyperbilirubinémie indirecte (1,5 Mg %)
R.G. normales.
TCDP positif (++) ; revêtement globulaire mixte par des anticorps χ_G et non χ_G [TCD positif avec le réactif anti χ_G et l'anti non χ_G (++)]
Absence d'anticorps dans le sérum (IAHE négative)
Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome confirme l'hémolyse modérée (T $\frac{1}{2}$ = 20 jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 4,5$ au 15^e j).
- autres examens :
Electrophorèse : hypergammaglobulinémie modérée sans pic monoclonal.
Sérologie des virus pneumotropes négative.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Bilan hépatique normal.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 5 septembre 1967 : MEDROL 60 Mg/j pendant 2 semaines puis doses dégressives.

Au bout de 2 semaines, l'anémie, l'hyperréticulocytose, l'hyperbilirubinémie et la splénomégalie ont disparu.

Au bout de 2 mois, réascension des réticulocytes et de la bilirubine.

Au bout de 4 mois, rechute de l'anémie (3.600.000 GR) alors que l'anticorps non χ_G a disparu.

La corticothérapie est augmentée : CORTANCYL 30 Mg/j pendant 2 mois puis doses dégressives pendant 20 mois. Arrêt le 23 octobre 1969.

Au bout de 2 mois, anémie et hémolyse ont à nouveau disparu.

En septembre 1968, après un an de corticoïdes, l'anticorps χ_G n'est plus retrouvé.

Le malade est revu en décembre 1969, 2 mois après l'arrêt du traitement : pas de rechute de l'anémie. TCDP négatif.

CONCLUSION

AHAA type mixte ($\chi_G + \chi_{MC'}$) idiopathique.

Corticothérapie pendant 26 mois.

Guérison de l'anémie et de l'hémolyse au bout de 2 semaines.

Rechute sous traitement au bout de 4 mois.

Guérison définitive obtenue après 2 nouveaux mois de traitement.

Disparition de l'anticorps non χ_G constatée au bout de 4 mois, et de l'anticorps χ_G constatée au bout d'un an.

OBSERVATION N° 75

DOY... Marie, 72 ans en 1975, est adressée au Dr BRYON pour ictère hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

1941 : thyroïdectomie subtotale pour hyperthyroïdie. Prise occasionnelle d'extraits thyroïdiens depuis une dizaine d'années.

1970 : pleuropneumopathie.

1974 : installation progressive d'une asthénie.

Octobre 1975 : apparition d'un ictère. Découverte à Romans d'une anémie (1.500.000 GR - 5 g d'Hb) avec hyperbilirubinémie indirecte (2,7 Mg %).

Entrée à E bis le 8 décembre 1975

- Examen clinique : ictère, splénomégalie (2 TD), pas d'hépatomégalie ni d'adénopathies ; peau sèche avec dépilation, faciès bouffi.
- Hémogramme : anémie (1.600.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 5,6 g ; HCM : 3,5 pg ; VGM : 108/13). 6.400 GB avec polynucléose relative (PN : 82 PE : 2 L : 15 M : 1). Plaquettes : 155.000.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (67 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hypertréticulocytose périphérique : 320.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte modérée : 1 Mg %
R.G. normales.
TCDP positif (+++). Présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G , négatif avec le réactif anti C') non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
L'électrophorèse montre une hypergammaglobulinémie modérée polyclonale (prot. tot. : 66‰ ; Alb. 58 % ; gammaglobul. 22 %).
Présence d'ACAN d'aspect réticulé (1/64). Absence de cellules LE.
Présence d'anticorps anti thyroïde (anti microsome : 1/80).
Par ailleurs, effondrement du P.B.I., de T₃, de T₄ et de l'I.T.L.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est débutée le 9 décembre 1975 : SOLUPRED 80 Mg/j pendant 10 jours puis 60 Mg.

La malade est hospitalisée en février 1976, à Romans, pour la découverte d'un diabète (rôle de la corticothérapie probable).

Début mars ; l'anémie est bien améliorée (3.350.000 GR ; Hb : 9,6 g). Mais la malade décède le 13 avril 1976 d'un accident vasculaire cérébral.

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique chez une femme porteuse d'un myxoedème consécutif à une thyroïdectomie sub totale.

Corticothérapie de 4 mois améliorant l'anémie.

Diabète cortisonique probable et décès par A.V.C.

OBSERVATION N° 76

DUL... Yvette, 71 ans en 1974, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique réagissant mal aux corticoïdes.

Antécédents et histoire de la maladie

En juillet 1971 et janvier 1972, prothèses totales des 2 hanches.

En juin 1972, zona intercostal.

En janvier 1973, ictère franc avec urines foncées, sans décoloration des selles, avec asthénie et dyspnée d'effort, traité comme une hépatite. Persistance d'un ictère.

En octobre 1973, à la suite d'un épisode grippal, une asthénie intense fait découvrir une anémie (2.100.000 GR).

Une corticothérapie (SOLUMEDROL 120 Mg) est instituée et les doses rapidement diminuées (40 Mg). Rechute début janvier 1974.

Entrée à E bis le 5 janvier 1974

- Examen clinique : ictère conjonctival, apyrexie; ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme (après transfusion de 500 cc de sang) : anémie (2.670.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 8,8 g ; HCM : 32 pg ; VGM : 100 μ^3) : Hyperleucocytose (12.200) avec polynucléose (PN : 94 - L : 3 M : 3). Légère hyperplaquettose : 555.000.
- Myélogramme : non fait.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose sanguine : 114.000/MM³
 - Bilirubine indirecte normale (0,3 Mg/100 Ml) - Fer sérique : 145 χ /100 cc
 - R.G. abaissées, tant osmotique (Hi : 6,4 - Ht : 4,7) que mécaniques (21 %).
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G ; négatif avec les autres réactifs) et retrouvé dans le sérum (IAHP > 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - Absence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires.

- Autres examens VS = 65 %

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hypoalbuminémie sans anomalie des globulines.

Recherche de cellules LE négative.

Infection urinaire à E.Coli expliquant l'hyperleucocytose.

Evolution et Traitement

Le malade reçoit 1 flacon de 500 cc de sang le 6 janvier 1974.

Une corticothérapie est reprise le 6 janvier 1974 : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 10 jours puis doses dégressives.

On associe l'ACTH (SYNACTHENE Retard : 1 Mg/semaine).

Après 2 semaines de ce traitement, les GR sont à 3.100.000 ; le TCD est moins positif (+).

Décès en mars 1974, de cause non précisée.

Conclusion

AHAA type γ_G idiopathique, améliorée par les corticoïdes.

Evolution écourtée par un décès rapide de cause non connue.

OBSERVATION N° 77

E DO... Annie, 13 ans en 1971, est porteuse d'une AHAA et est adressée au Pr REVOL pour persistance de l'anticorps et de la splénomégalie.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'antécédents particuliers.

Consulte le Dr PRADON début mars 1971 pour douleurs abdominales faisant découvrir une splénomégalie.

Hospitalisation à Villefranche le 15 mars 1971

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (3 TD) ; examen négatif par ailleurs.

- Hémogramme : anémie (2.700.000 GR) normochrome, normocytaire. Leucocytes et plaquettes normaux.

- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique sans autre anomalie.

- Bilan d'hémolyse :

Hyperréticulocytose et hyperbilirubinémie indirecte.

R.G. normales

TCDP positif ; présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ_G , négatif avec l'anti non γ_G) non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).

Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens :

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales.

Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

Sérologie des virus pneumotropes, neurotropes (oreillons, herpès) et coxsackies, négatives.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée : CORTANCYL 2 Mg/kg puis doses dégressives et traitement d'entretien (10 Mg tous les 2 jours) jusqu'au 1er décembre 1971 (soit 8 mois au total).

L'anémie est rapidement corrigée mais la splénomégalie (1 à 2 TD) et l'anticorps persistent.

L'avis du Pr REVOL est donc requis le 1er décembre 1971. A cette date, il n'existe ni anémie (13,2 g d'Hb), ni hyperréticulocytose, ni hyperbilirubinémie. La ponction de rate montre un tissu essentiellement lymphoïde avec lymphocytes stimulés sans argument en faveur d'une hémopathie splénique.

La corticothérapie est poursuivie à doses dégressives jusqu'au 28 janvier 1972 puis arrêtée (après 10 mois de traitement continu).

La malade ne se réanémie pas et, le 13 juin 1972 (4 mois 1/2 après l'arrêt du traitement), le TCD est trouvé négatif. La rate persiste à 1 TD.

Le 1er août 1973, l'hémogramme était normal.

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique.

Corticothérapie le 10 mars.

Guérison rapide de l'anémie. Disparition de l'anticorps constatée 4 mois après l'arrêt du traitement. Pas de rechute (recul de 18 mois).

OBSERVATION N° 78

FOM... Mathilde, 73 ans en 1967, est adressée pour anémie récidivant rapidement malgré les nombreuses transfusions.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1910, adénopathies cervicales tuberculeuses.

En 1965, découverte d'une lithiase vésiculaire.

En mars 1967, l'apparition d'une dyspnée d'effort avec pâleur fait découvrir une anémie importante (1.500.000 GR). Malgré le traitement

symptomatique (érythroton, vit. B6) et les nombreuses transfusions (10 flacons de sang + 6 flacons de GR), les GR restent inférieurs à 2.500.000

Entrée à H bis le 13 juin 1967

- Examen clinique : pâleur, subictère avec urines foncées sans décoloration des matières. Pas de splénomégalie. Pas d'adénopathies. Température subfébrile (37°5 - 38°).
- Hémogramme : anémie (2.380.000 GR) normochrome, normocytaire (Ht : 23 ; Hb : 6,8 g ; VG : 0,93). Leucocytes : 6.500 ; formule normale avec petite myélémie (PM : 55 PE : 2 L : 30 M : 6 ; myélocytes : 6 ; Métamyélo : 1). Plaquettes : 235.000.
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (80 %). Lignée granuleuse diminuée avec éosinophilie importante et nette plasmocytose.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperrréticulocytose sanguine : 185.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,4 Mg/100 Ml - Fer sérique : 176 X
R.G. très abaissées (ostomique : Hi au-delà de 7 ; Ht : 3,4 et mécanique : 22 %). Test de Gosby légèrement positif.
TCDP positif (+). Présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G , négatif avec l'anti non χ_G) non retrouvé dans le sérum (IAHT < 0).
Pas d'agglutinines froides.
Kleihauer : 8 % d'hématies acido-résistantes.
- autres examens :
Sérologies des virus pneumotropes et de la syphilis négatives.
TGD, UIV, L. Baryté normaux.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée (750 cc GR le 5 juillet).
Une corticothérapie est débutée le 22 juin 1967 : SOLUMEDROL 40 mg/j pendant 80 jours puis doses dégressives (SOLUPRED) pendant 19 mois.

Au bout d'un mois, les GR dépassent 3 M. A la fin du traitement d'attaque (80 jours), l'anémie est corrigée (4.850.000). Normalisation de la bilirubine entre le 3e et le 9e mois, mais persistance de l'anticorps. Arrêt du traitement le 12 avril 1969 (donc 22 mois de traitement).

Pas de récurrence 8 mois plus tard (le 16 décembre 1969).

Cholécystectomie en 1975. En avril 1978, la malade allait bien (pas de rechute).

Conclusion

: AHAA type χ_G idiopathique traitée par corticothérapie (22 mois).

Disparition de l'anémie en moins de 3 mois et de l'hémolyse en moins de 9 mois. L'anticorps persistait au 9e mois. Pas de rechute (10 ans de recul).

OBSERVATION N° 79

GAU... Marie, 64 ans en 1968, est adressée pour rechute d'une anémie hémolytique auto-immune.

Antécédents et histoire de la maladie

En septembre 1967, syndrome cholédocien typique, puis cholécystectomie pour lithiase vésiculaire. Dans les suites de l'intervention, phlébite et découverte d'une anémie (2.500.000 GR). Puis apparition d'un ictère à bilirubine indirecte qui est rapporté à une hémolyse.

La malade est transfusée et mise sous corticothérapie. L'anémie est corrigée et le traitement arrêté en mai 1968.

En août 1968, rechute de l'ictère avec hyperbilirubinémie indirecte (2,5 Mg %).

Entrée à H bis le 2 octobre 1968

- Examen clinique : ictère ; examen négatif par ailleurs.
- Hémogramme : anémie (2.930.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 9,2 g ; HCM : 31 pg ; VGM : 106 μ^3). Globules blancs : 7.000 avec petite polynucléose (PN : 74 PE : 9 L : 22 M : 5). Plaquettes : 500.000.
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique sans autres anomalies.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 84.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,9 Mg %
 - Fragilité globulaire osmotique (Hi : 6,4) et mécanique (26 %).
 - TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ_G (++) , négatif avec l'anti non γ_G non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - Le radiochrome confirme l'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 12$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3,5$ au 12e jour)
- Autres examens :
 - Electrophorèse : hypergammaglobulinémie discrète sans pic monoclonal.

Evolution et Traitement

La corticothérapie est reprise le 20 octobre 1968 : CORTANCYL 40 mg pendant 2 semaines puis doses dégressives pendant 16 mois environ. Disparition de l'anémie, de l'hyperbilirubinémie et de l'hyperréticulocytose en un mois. La positivité du TCD diminue mais persiste au bout de 8 mois.

Revue 9 ans 1/2 après la disparition de l'anémie. Pas de rechute.

CONCLUSION

AHAA type χ G idiopathique.

Rechute après l'arrêt d'une corticothérapie de 8 mois.

Guérison de l'anémie et disparition de l'hémolyse en 1 mois obtenue par une corticothérapie de 4 mois 1/2.

Pas de nouvelle rechute (recul : 2 ans).

OBSERVATION N° 80

GHA... Patrick, 17 ans en 1976, d'origine arménienne, est adressé pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'antécédents particuliers.

Début décembre 1976, apparition brutale d'un ictère avec céphalée, asthénie et dyspnée d'effort. Découverte, à cette occasion, d'une anémie (2.900.000 GR).

Entrée à E bis le 15 décembre 1976

- Examen clinique : pâleur, ictère conjonctival, splénomégalie à 2 TD.
- Hémogramme : anémie (2.440.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 8 g ; HCM : 34,6 pg ; VGM : 94 μ^3). Hyperleucocytose (16.600) avec formule normale (PN : 55 % PE : 5 % PB : 1 % L : 29 % M : 9 %). Plaquettes : 136.000. A noter quelques microsphérocytes.
- Myélogramme : moelle très riche, érythroblastique (65 %) ; contingent de 10 % des grandes cellules souches fréquemment dystrophiques, très basophiles, souvent de type promégaloblastique. Pas d'autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyper-réticulocytose sanguine : 140.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,4 Mg % - fer sérique : 205 γ
 - R.G. très abaissées tant osmotique (Hi : 6,1 Ht : 2,5) que mécanique (24 %).
 - TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps χ G fixé sur les GR
 - {TCD positif avec le réactif anti χ G (++)}, négatif avec l'anti non χ G et l'anti C' et retrouvé libre dans le sérum (IAHP positive).
 - Hb alcalino résistante 0,7 %.
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 7,8$ j) sans séquestration splénique nette.
- autres examens :
 - Electrophorèse des protéines normale.
 - Recherche d'ACAM et de cellules LE négative. Latex, Wadler-Rose négatifs. Sérologies des virus pneumotropes et neurotropes, de la MNI, de la toxoplasmose, de la rubéole, de la syphilis négatives ou non significatives. Absence de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé : 4 flacons de GR la première semaine.

Une corticothérapie est débutée le 17 décembre 1976 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 10 jours, puis 100 Mg pendant 10 jours, puis doses dégressives pendant 3 mois.

L'anémie se corrige progressivement ; le nombre de GR atteint 3 $\bar{M}$ la 3e semaine, 4 $\bar{M}$ la 6e semaine, 5 $\bar{M}$ la 11e semaine.

Le test de Coombs est trouvé négatif le 2 mars 1977, soit au bout de 2 mois $\frac{1}{2}$ de traitement.

La corticothérapie est interrompue le 7 avril 1977.

Le malade est revu un an plus tard avec plus de 5.000.000 GR et avec un bilan d'hémolyse parfaitement normal.

Conclusion

AHAA type χ G idiopathique chez un jeune homme de 17 ans.

Corticothérapie pendant près de 4 mois.

Guérison hématologique et immunologique en 10 semaines.

OBSERVATION N° 81

GIN... Marie, 71 ans en 1972, est adressée au Pav. E le 26 juin 1972 pour poussée de déglobulisation sur anémie hémolytique acquise connue.

Antécédents et histoire de la maladie

HTA modérée traitée depuis février 1972 par Tensionorme.

Le 20 mai 1972, accident de la circulation avec plaies multiples faisant découvrir une agglutination spontanée des hématies. Le bilan pratiqué à St-Etienne montre une anémie à 2.900.000 GR, hyperbilirubinémie indirecte (3 Mg/100 Ml); présence d'anticorps type χ MC' avec agglutinines froides. Existence d'une cryoglobuline. Erythroblastose médullaire. Hypertrophie splénique homogène et modérée à la scintigraphie splénique.

Début juin 1972, poussée de déglobulisation (1.300.000 GR).

Entrée à E bis le 26 juin 1972

- Examen clinique : subictère conjonctival, rate non perçue.

- Hémogramme : anémie (2.620.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 30 % ; Hb : 9,6 g ; HCM : 36 pg). Leucocytes normaux : 5.600 (PN : 65 % L : 28 % M : 7 %). Plaquettes normales (335.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (45 %) sans anomalie des autres lignées.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose sanguine (33.000/MM³)
 - Hyperbilirubinémie indirecte discrète : 1 Mg/100 Ml
 - R.G. (mécanique et osmotique) normales.
 - TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps non γ G (tests positifs avec les réactifs anti γ M (+) et anti C' (++)). IHAP négative.
 - La recherche d'agglutinines froides sur sérum isolé à 37° est positive (1/128).
 - Pas d'hémolysine biphasique de Donath Landsteiner.
- Autres examens :
 - L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent une hypergammaglobulinémie modérée, polyclonale.
 - Recherche de cellules LE et d'ACAN négative.
 - Sérologies de la MMI, de la fièvre de Malte, de la typhoïde et des leptospiroses négatives.
 - Sérologie de la syphilis (BW - Kahn - VDRL) très positive mais Nelson négatif.

Evolution et Traitement

Pas de traitement.

L'anémie tend à se corriger spontanément : GR : 3,5 millions, Ht : 33,2 le 14 octobr. 1972. Persistance de l'anticorps γ M C' et des agglutinines froides.

En avril 1978, l'état général était bon mais l'hémogramme n'a pas été refait.

Conclusion

ANAA type γ M C' + agglutinines froides, idiopathique.

Survie sans traitement (recul de 6 ans).

OBSERVATION N° 82

GOU... Aline, cultivatrice, 72 ans en 1962, est adressée pour suspicion d'anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

En août 1962, apparition d'une asthénie, d'un amaigrissement, d'une dyspnée d'effort, d'œdèmes des membres inférieurs.

Début septembre 1962, installation en 2 jours d'un ictère franc.
Découverte d'une anémie importante (1.270.000 GR).

Entrée à H bis le 6 octobre 1962

- Examen clinique : ictère, tachycardie, oedème des membres inférieurs, hépatomégalie (3 TD) sans reflux hépatojugulaire. Splénomégalie (1 TD).
- Hémogramme : anémie importante (1.660.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 5 g HCM : 30 pg VG : 1). Leucocytes : 7.800 avec polynucléose (PN : 91 L : 3 M : 6). Plaquettes : 200.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (46 %). Petite plasmocytose (6 %). Sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Réticulocytes non comptés.
Hyperbilirubinémie mixte à prédominance indirecte (2,6 Mg/100 Ml) directe : 1,4 gm./100.
R.G. diminuées, tant osmotique (Hi : 6,1 Ht : 2,4) que mécanique (17 %).
TCDP positif (++++). Présence d'anticorps $\times$ G et non $\times$ G fixés sur les GR (TCD positif avec les réactifs anti $\times$ G et anti non $\times$ G).
Présence d'anticorps libres dans le sérum (IAHT positive à 1/4).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens : VS = 70 %
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent une hypergammaglobulinémie de type polyclonal.
Taux de prothrombine : 64 %. Tests de floculation négatifs.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 10 octobre 1962 : Cortancyl 40 Mg/j pendant 5 semaines, doses dégressives ensuite pendant 4 mois $\frac{1}{2}$.

L'anémie se corrige et le nombre de GR atteint 4.000.000 au bout d'un mois de traitement. La splénomégalie disparaît.

Arrêt spontané du traitement le 30 mars 1963.

Nouvelle poussée d'hémolyse une semaine plus tard, sans rechute de l'anémie (4.240.000 GR) mais avec ictère et hyperbilirubinémie essentiellement indirecte (2,2 Mg/100 Ml). Persistance au même taux des anticorps $\times$ G et non $\times$ G.

Reprise de la corticothérapie : Cortancyl 10 Mg/j pendant 2 mois puis 5 Mg/j pendant 2 mois.

Régression de l'ictère et de la bilirubine mais la malade est aussitôt perdue de vue.

Conclusion

AHAA type mixte idiopathique traitée par corticothérapie.

Un premier traitement de 6 mois amène une disparition rapide de l'anémie (en 1 mois) mais les anticorps persistent. Rechute de l'hémolyse, sans rechute de l'anémie, à l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 83

GRA... Germaine, 54 ans en 1974, est adressée pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Prothèse de hanche droite pour arthrose en 1971.

Asthénie depuis le début de 1974, puis dyspnée, et, début octobre, apparition d'un ictère qui fait découvrir une anémie importante (1.400.000 GR). La malade est traitée pendant 1 mois par fer et vitamine B12 sans résultats.

Entrée à E bis le 7 novembre 1974

- Examen clinique : ictère, splénomégalie à 3 TD, pas d'adénopathies fébrile vesperal (38°).
- Hémogramme : anémie (1.640.000 GR) hypochrome, macrocytaire (Hb : 4,2 g HCM : 26 pg CCHM : 22 % VGM : 117 μ^3) avec érythroblastose périphérique. Petite hyperleucocytose (10.000 GB) avec petite polynucléose (PN : 69 PE : 2 PB : 1 L : 21 M : 7). Plaquettes normales : 360.000.
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (50 à 60 %) à tendance macroblastique, sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 175.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie mixte (3,5 Mg %) à prédominance indirecte (2 Mg/100 Ml).
 - Fragilité globulaire mécanique (12 %) mais surtout osmotique (Hi au-delà de 7 ; Ht : 3,4).
 - TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR. (TCD positif avec le réactif anti γ_G (+++), négatif avec l'anti C') et retrouvé libre dans le sérum (IAHP < 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens VS = 75 %
 - Splénogramme : fond lymphoïde stimulé avec nombreux macrophages chargés de pigments biliaires.
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse ne montrent qu'une hypergamma-globulinémie modérée de type polyclonal.

Hypersidérémie : 220 γ /100 cc avec capacité totale de fixation à 300 γ

Sérologies des virus pneumotropes et de la syphilis négatives.

Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

Recherche d'anticorps anti muscle lisse positive (1/30).

Pas d'anticorps anti mitochondries.

Splénomégalie discrète et homogène à la scintigraphie.

Evolution et Traitement

La malade reçoit 2 flacons de GR le 19 novembre 1974.

Une corticothérapie est débutée le 28 novembre 1974 : Céléstène 16 mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 5 mois.

Au bout de 3 mois de traitement, il persiste une anémie (3 $\bar{M}$) alors que le bilan d'hémolyse est tout à fait normal (Coombs négatif, bilirubine, réticulocytes et résistances globulaires normales).

En mars 1975, on renforce le traitement par de l'ACTH (Synacthène Retard : 1 Mg par semaine pendant 8 mois) et un immunodépresseur (Imural : 3 cp/j pendant 7 mois puis doses dégressives pendant 13 mois). La progression reste lente mais se poursuit après arrêt du Celestène le 13 mai 1975 (état cushingoïde majeur). Le nombre de GR plafonne à 3,5 millions, avec 11 g d'Hb.

En octobre 1975 : cholécystite aiguë et répositivation du TCD qui est alors de type C'.

En avril 1976, fléchissement du nombre des GR (2,8 millions) alors que le TCD est à nouveau négatif ; cependant, il existe une hyperérythroblastose médullaire (50 %) avec hyperréticulocytose périphérique. Les doses d'immunodépresseurs sont augmentées (Imurel 2 cp/j). Les GR remontent et se stabilisent autour de 3,7 millions au bout de 6 mois. L'Imurel est arrêté en novembre 1976. La progression se poursuit et, en juin 1978, la malade a 4.200.000 GR et 15 g d'Hb.

A noter, au cours de l'évolution, l'existence de nombreux tassements vertébraux et d'une suppuration chronique de hanche, attribuables à la corticothérapie initiale.

Conclusion

AHAA type mixte idiopathique traitée par corticothérapie (6 mois) et immunodépresseurs (20 mois). L'évolution est très lentement favorable. Une rechute sous immunodépresseurs est enrayée par l'élévation des doses. L'anémie est finalement complètement corrigée ; l'anticorps γ_G a disparu dès le 3e mois ; le C', apparu au 3e mois, disparaît 3 mois plus tard, alors que l'anémie et l'hémolyse persistent encore.

A noter d'importantes complications iatrogènes avec la bétaméthasone.

OBSERVATION N° 84

GRD... Hubert, 25 ans en 1968, est adressé au Pr REVOL pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1954, ictère dans les suites d'une péritonite appendiculaire.

En juillet 1965, ictère associé à une anémie (2.500.000 GR). Un traitement polyvalent est institué (transfusion, fer, vit. B 12, cortancyl, 10 à 15 mg) pendant une durée non précisée.

En juin 1966, nouvelle hospitalisation à Besançon pour asthénie, subictère, faisant découvrir une anémie (3.600.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (3,8 Mg %) sans splénomégalie.

Entrée à H bis le 12 février 1968 pour bilan

- Examen clinique : négatif.
- Hémogramme : anémie discrète (3.710.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 12 g HCM : 32 pg VGM : 90^{pg} 3). Hyperleucocytose (11.600 GB) avec formule normale (PN : 65 PE : 1 L : 17 M : 17). Plaquettes normales (200.000).
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (45 %) à tendance macrocytaire.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperhémocytose sanguine : 63.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte (2,5 Mg %) - fer sérique : 131 μ g
 - R.G. diminuées, tant osmotique (Hi : 5,5) que mécanique (18 %) et acide (Crosby positif).
 - TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR
 - [(TCD positif avec le réactif anti γ G (+) négatif avec l'anti non γ G et l'anti C')] non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome confirme l'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 13$ j) avec séquestration splénique très modérée ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 2$ au 12e jour).
 - Hb alcalino résistante élevée : 4,6 %
 - Electrophorèse de l'Hb normale.
 - Kleihauer : GR acido résistants = 2 %.
- Autres examens
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Sérologie de la syphilis normale. TOGD normal.

Evolution et Traitement

Dans un premier temps, un traitement immunodépresseur (Chloraminophène 2 puis 3 cp/j) est institué à partir du 6 mars 1968, pendant 6 mois $\frac{1}{2}$. Malgré une négativation transitoire du TCD, le malade reste un peu anémique (GR < 4 M ; Hb < 12 g).

Dans un second temps, on associe le traitement immunodépresseur (Chloraminophène 3 cp puis 2 cp puis 1 cp pendant une durée totale de

17 mois) à une corticothérapie modérée (SOLUMEDROL : 20 Mg/j. puis doses dégressives pendant 12 mois $\frac{1}{2}$). Arrêt de tout traitement le 15 février 1970.

A partir de février 1969, après 3 mois de traitement par l'association immunodépresseurs-corticoïdes, l'anémie est corrigée et le TCDP n'est plus que très légèrement positif. Les réticulocytes sont normaux, tandis que persiste une hyperbilirubinémie (1,8 Mg %).

En mai 1977, l'hémogramme était normal. En mai 1978, l'état général est excellent.

Conclusion

AHAA type γ G idiopathique, traitée par immunodépresseurs (23 mois $\frac{1}{2}$) et corticoïdes (12 mois $\frac{1}{2}$).

Guérison de l'anémie en 10 mois mais persistance de l'anticorps.

Pas de rechute de l'anémie (recul de 8 ans). Anticorps non vérifié.

OBSERVATION N° 85

GUE... Antoinette, 73 ans en 1961, est adressée au Pr CROIZAT pour anémie avec ictère et splénomégalie.

Antécédents et histoire de la maladie

Fièvre typhoïde à l'âge de 40 ans. Artériopathie des membres inférieurs évoluant depuis 1953.

En octobre 1960, installation d'une asthénie, avec douleurs thoraciques vagues (ECG et TCGD normaux). En avril 1961, recrudescence de l'asthénie et découverte d'une anémie (2.500.000 GR) avec, par intermittence, urines rouges.

Entrée à H bis le 6 juin 1961

- Examen clinique : subictère, splénomégalie (2 TD) ; examen négatif par ailleurs, en dehors d'une HTA modérée.
- Hémogramme : anémie (1.900.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 6,4 g HCM : 34 pg VG : 0,91). Globules blancs sensiblement normaux : 9.600 avec PN : 69 PE : 3 L : 19 M : 10. Plaquettes normales (450.000).
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (39 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hyperbilirubinémie indirecte : 3,2 Mg % - Fer sérique : 101 γ
Fragilité globulaire osmotique et mécanique.

TCDP positif (+++) avec présence d'un auto anticorps χ_G fixé sur les GR [(TCD positif avec le réactif anti χ_G (+++), négatif avec l'anti non χ_G] non retrouvé dans le sérum (IAHE négative).
Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens

Electrophorèse des protéines normales.

Recherche d'ACAN négative. Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 3 flacons de GR dans la première quinzaine.

Une corticothérapie est instituée : CORTANCYL : 20 Mg/j pendant 1 mois, puis doses dégressives pendant 7 ans $\frac{1}{2}$.

Au bout d'un mois l'anémie est corrigée.

Au bout d'un an, la malade ne s'est pas réanémiée ; bilirubine et réticulocytes sont normaux. L'anticorps χ_G persiste.

Au bout de 7 ans, pas de rechute, pas de stigmates biologiques d'hémolyse mais persistance d'un anticorps $\chi_G + C'$ poussant à poursuivre les corticoïdes aux mêmes doses (5 Mg de Cortancyl).

Malade perdue de vue en octobre 1968.

Conclusion

AHAA χ_G puis $\chi_G + C'$ idiopathique.

Guérison rapide et durable de l'anémie par une corticothérapie très modérée et prolongée (7 ans $\frac{1}{2}$).

Persistance des auto-anticorps.

OBSERVATION N° 86

LAM... Annette, 62 ans en 1964, est adressée pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

En avril 1963, apparition d'un ictère avec urines foncées et asthénie.

En novembre 1963, hospitalisation pour ictère et anémie (2.000.000 GR). Le diagnostic d'AHAA est porté et la malade est mise sous Cortancyl (20 Mg puis 15 Mg). Les GR remontent (3,3 millions). Mais, le 26 décembre 1963, l'anémie rechute sous traitement.

Entrée à H bis le 21 janvier 1964

- Examen clinique : ictère et splénomégalie (2 TD).
- Hémogramme : anémie (2.300.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 8,3 g ; HCM : 36 pg ; VGM : $107 \mu^3$). Discrète hyperleucocytose (9.800 GB) avec polynucléose (PN : 76 % L : 14 % M : 10 %). Plaquettes sanguines (300.000).
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose périphérique : 55.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,2 Mg %
R.G. très basses tant osmotique ($H_i > 7$) que mécanique (29 %).
TCDP positif (+++) avec présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR
[(TCD positif avec le reactif anti γ_G (+++), négatif avec l'anti non γ)] non retrouvé dans le sérum (IAHE négative).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines sériques normale.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est poursuivie, à partir du 28 janvier 1964 : CORTANCYL 60 Mg/j pendant une semaine puis doses dégressives pendant 6 mois. Correction de l'anémie au bout de 2 mois avec disparition de la splénomégalie ; mais persistance d'une forte hyperbilirubinémie indirecte (2 Mg %) et d'un TCD très positif (+++).

Le 28 juillet 1964, au début du 7e mois de traitement, rechute de l'anémie (2.300.000 GR) avec ictère et splénomégalie (2 TD). La malade est transfusée (500 cc de GR) et la corticothérapie est augmentée : SOLUMEDROL : 80 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 9 mois. Disparition rapide de l'anémie au début du 2e mois de traitement. Normalisation de la bilirubine. Disparition de la splénomégalie. Négativisation du TCD constatée le 23 mars 1965. Accentuation d'une ostéoporose cortisonique apparue 10 mois plus tôt.

Le 3 mai 1965, nouvelle rechute de l'anémie (2.780.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (3,1 Mg %), réapparition de l'anticorps γ_G sur les GR et dans le sérum. Réapparition de la splénomégalie.

La corticothérapie est accentuée : SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 6 mois.

Correction rapide de l'anémie, disparition de la splénomégalie. Persistance de l'hyperbilirubinémie, d'une hyperréticulocytose et d'un TCD positif.

En novembre 1965, tableau associant hyperthermie (40°), paralysie des Ve, VIIe et IXe paires crâniennes, puis coma d'étiologie non découvert et décès alors que l'anémie n'avait pas récidivé.

Conclusion

AHAA type γ_G idiopathique, traitée par corticothérapie ininterrompue pendant 2 ans. L'évolution est marquée par 3 rechutes sous traitement mais chaque fois l'anémie reste sensible à la corticothérapie. L'anticorps γ_G n'a disparu que transitoirement.

OBSERVATION N° 87

LAR... Marie, 66 ans en 1970, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

Hystérectomie en 1945.

En 1968, dyspnée d'effort et angor d'effort font découvrir une anémie (3.000.000 GR).

En février 1970, au décours d'un épisode grippal, l'anémie s'accroît.

Vue à la consultation du Pr FAVRE-GILLY en 25 février 1970

- Examen clinique : pas d'ictère, splénomégalie modérée (1 TD), léger débord hépatique ; pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie (2.660.000 GR) normochrome, discrètement macrocytaire (Hb : 8,6 g ; HCM : 32 pg ; Ht 27 %). Tendance neutropénique (4.000 GB) ; PN : 49 PE : 5 PB : 1 L : 30 M : 15. Thrombopénie modérée (60.000 pl.)
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (50 %) et tendance macrocytaire.
- Bilan d'hémolyse :
Hyper-réticulocytose sanguine (97.000/MM³)
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,8 Mg %) - fer sérique : 150 μ g %
...normales.
TCD positif (++) avec présence d'un revêtement globulaire mixte
[TCD positif avec les réactifs anti γ G (+), anti non γ G (+), anti C' (+)]
Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
A.A.F. négative.
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines normale.
Sérologie de la syphilis négative.
Recherche de leuco et thrombo agglutinines négative.
Test de consommation de l'antiglobuline sur plaquettes négatif.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 11 mars 1970 : CORTANCYL 30 Mg/j puis doses dégressives pendant une durée totale de 3 mois. Les GR remontent à 3,5 $\bar{M}$ sans transfusion. La malade arrête spontanément son traitement le 15 juin 1970 ; l'anémie rechute le 1er juillet 1970 (2.800.000 GR).

La corticothérapie est reprise pendant 3 semaines (CORTANCYL 25 Mg). Le 24 juillet 1970, alors que les GR sont supérieurs à 3,5 $\bar{M}$, la malade présente un syndrome confusionnel d'étiologie indéterminée, cédant à l'arrêt des corticoïdes et sous neuroleptiques. L'arrêt des corticoïdes s'accompagne d'une nouvelle déglobulisation (2.500.000 GR) nécessitant transfusions (4 flacons de GR) et reprise de la corticothé-

rapie, le 1er septembre 1970, qui sera alors poursuivie sans interruption (près de 8 ans).

De septembre 1970 à juillet 1971, le maintien autour de 3.000.000 GR et 10 g d'Hb est obtenu grâce aux transfusions (8 flacons de GR), à la corticothérapie (SOLUPRED 10 à 15 Mg) associés pendant 5 mois aux immunodépresseurs (IMUREL 1 à 2 cp).

De juillet 1971 à avril 1974, les GR sont maintenus entre 3 et 3,5 millions, sans transfusions, sans immunodépresseurs et avec des doses moindres de corticoïdes (SOLUPRED 5 à 10 Mg). Le test de Coombs direct est trouvé négatif le 24 avril 1974.

D'avril 1974 à décembre 1976, l'amélioration se poursuit : 3.500.000 à 4.000.000 GR avec des doses infimes de corticoïdes (SOLUPRED : 2,5 Mg). Cependant, le 2 mars 1976, le Coombs direct est à nouveau positif ($\chi_G + C'$) avec présence d'un excès d'Ac dans le sérum (IAHP positive).

Début 1977, les GR commencent à fléchir (entre 3 et 3,5 M).

Début 1978, malgré une petite augmentation des corticoïdes (SOLUPRED 5 à 10 Mg), les GR tombent en-dessous de 3 M, les réticulocytes remontent (130.000/MM³) ainsi que la bilirubine indirecte (1 Mg) tandis que les RG baissent.

A noter une thrombopénie modérée entre 70.000 et 90.000 pl. fréquemment retrouvée tout au long de l'évolution, et constante dans les derniers mois.

Conclusion

AHAA idiopathique type mixte [$\chi_G + C'$] traitée par corticothérapie.

L'évolution pendant les 6 premiers mois est marquée par 2 rechutes dues à l'arrêt intempestif des corticoïdes. La reprise d'une corticothérapie continue (8 ans) permet d'obtenir une rémission de 2 ans avec disparition transitoire de l'anticorps. Mais l'anémie réapparaît progressivement, précédée par l'anticorps.

OBSERVATION N° 88

LAT... Noélie, 62 ans en 1962, est adressée pour splénomégalie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'antécédents particuliers.

En avril 1962, au décours d'un épisode fébrile avec état inflammatoire des voies aériennes supérieures, installation d'une asthénie, d'un ictère avec urines foncées et selles safran, avec splénomégalie modérée et température à 38°.

Entrée à H bis le 5 mai 1962

- Examen clinique : négatif en dehors des données précisées ci-dessus.
- Hémogramme : anémie (1.900.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 5,7 g ; HCM : 30 pg ; VGM : 90 μ^3). Hyperleucocytose (10.000 GB) avec légère polynucléose (PN : 75 PE : 2 L : 17 M : 6). Plaquettes normales (380.000).
- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose (60 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperbilirubinémie indirecte : 4 Mg %
R.G. normales.
TCDP positif (++) ; présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ_G (++) , négatif avec l'anti non γ) et retrouvé libre dans le sérum (IAHE positive au 1/32).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens
Electrophorèse des protéines sériques normale.
Sérologies des virus APC, de la grippe, de l'ornithopsittacose et de la syphilis négatives.
Recherche des cellules L.E. négative.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 1 semaine, puis doses dégressives pendant 10 mois. Cette corticothérapie est associée pendant les 4 premiers mois à l'ACTH (100 U/j pendant 3 mois puis doses dégressives). A noter également, 10 jours d'héparinothérapie en juin (225 Mg/j).

Pendant les 3 premiers mois, il n'y a aucune amélioration (GR inférieurs à 2,5 $\bar{M}$) et de nombreuses transfusions sont nécessaires (3 litres de GR et 12 litres de GR lavés).

Au début du 4e mois, le nombre de GR devient supérieur à 3 $\bar{M}$ avec seulement 3 nouvelles transfusions (3 x 250 cc).

Au début du 5e mois, sans nouvelles transfusions et avec 24 Mg de MEDROL, le nombre de GR est stable à 3,7 $\bar{M}$ avec 11 g d'Hb. La splénomégalie a disparu mais l'anticorps persiste.

A la fin du 7e mois, l'anémie est complètement corrigée et l'anticorps γ_G n'est pas retrouvé.

En décembre 1962 et mars 1963, la malade présente des crises de coliques hépatiques avec mauvaise opacification des voies biliaires. En mars, ces crises s'associent à un ictère fébrile à bilirubine mixte, sans rechute de l'anémie. Une cholécystectomie est pratiquée après arrêt de la corticothérapie le 26 mars 1963.

On constate l'absence de lithiasse (mais bile pâteuse très épaisse) et la persistance d'une splénomégalie.

En mai 1967, 4 ans après l'arrêt du traitement, pas de rechute de l'anémie mais tassements vertébraux multiples par ostéoporose probablement cortisonique.

En février 1978, excellent état général.

Conclusion

AHAA type χ_G idiopathique traitée par corticothérapie pendant 10 mois.

Guérison de l'anémie obtenue lentement en 7 mois.

Disparition de l'anticorps en 7 mois.

Pas de rechute (15 ans de recul).

OBSERVATION N° 89

LEP... Georges, 68 ans en 1975, est adressé pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

1937 : thoracoplastie pour tuberculose pulmonaire.

Insuffisance respiratoire chronique (bronchoemphysème) et HTA traitée par Tensitral.

En 1973, hémiplégie droite d'origine vasculaire, partiellement régressive et intervention sur thrombose de l'artère iliaque externe gauche.

En juin 1975, à l'occasion d'une baisse de l'état général, mise en évidence d'une récurrence à minima de l'accident vasculaire cérébral et découverte d'une anémie hémolytique avec auto anticorps χ_G .

Entrée à E bis

- Examen clinique : subictère, splénomégalie très discrète, hépatomégalie (3 TD), pas d'adénopathies - apyrexie.
- Hémogramme : anémie (2.000.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb: 6,6 g ; HCM : 33 pg ; VGM : 98 μ^3). 9.100 GB avec formule normale (PN : 67 PB : 1 L : 28 M : 3). Plaquettes normales : 237.000
- Myélogramme : moelle riche, avec érythroblastose modérée (35 %) normocytaire. Petite participation lymphoïde (10 à 20 %), sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes : 26.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,5 Mg %
R.G. normales.

TCDP positif (++) . Présence d'anticorps γ _G fixés sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ _G (++) , négatif avec l'anti C') non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
Pas d'agglutinines froides.

- Autres examens

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires normales.

Recherche d'ACAN et de cellules L.E. négative.

Sérologie de la syphilis négative.

SGOT : 25 mUI SGPT : 38 mUI Phosph. alc. : 240 mUI.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est débutée le 28 juin 1975 : SOLUMEDROL 60 à 80 Mg/j pendant 4 semaines puis doses dégressives pendant 11 mois.

Le malade est transfusé le 5 juillet et le 9 juillet (500 cc de GR).

Au bout de 3 semaines, l'Hb atteint 11 g ; au bout de 2 mois, elle atteint 13 g.

Le TCD est trouvé négatif le 17 octobre 1975.

Arrêt du traitement le 1er juillet 1976 (après un an).

En mars 1977, rechute de l'anémie (Hb : 9 g) avec réapparition de l'anticorps γ _G. La corticothérapie est reprise : SOLUPRED 40 mg pendant 1 semaine, puis doses dégressives pendant 4 mois $\frac{1}{2}$.

Arrêt le 15 août 1977.

L'anémie est ainsi corrigée (13 g d'Hb) ; l'anticorps γ _G persistait, le 26 septembre 1977. Pas de rechute de l'anémie un mois après arrêt du traitement. Pas de rechute de l'AVC depuis juin 1975.

Conclusion

AHAA type γ _G idiopathique traitée par corticothérapie (12 mois).

La disparition de l'anémie est obtenue en moins de 2 mois avec disparition de l'anticorps en moins de 4 mois.

Une rechute 8 mois après l'arrêt du traitement est enrayée par 5 nouveaux mois de corticothérapie mais l'anticorps a persisté.

OBSERVATION N° 90

MAI... Gabrielle, 65 ans en 1975, est adressée pour bilan d'une anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

1934 : pleurésie d'étiologie non précisée.

Depuis 1945, hospitalisée en milieu psychiatrique pour une affection non précisée.

En mai 1975, découverte d'une anémie normochrome macrocytaire (1.700.000 GR) avec ictère à bilirubine mixte et splénomégalie. Le test de Coombs direct (fait au CTS de Lyon) reste cependant négatif. Le taux sérique bas de vit. B12, malgré l'absence de mégalo-blastose, fait évoquer une anémie de Biermer. Un traitement vitaminique (vit. B12) est mis en route en juin 1975 provoquant une crise réticulocytaire au 3e jour. Mais l'anémie persiste et s'aggrave en octobre 1975 (1.400.000 GR).

Entrée à E bis le 23 octobre 1975

- Examen clinique : ictère, pas de splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathies - apyrexie - goître ancien.
- Hémogramme : anémie majeure (1.340.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 4,8 g ; HCM : 36,9 pg ; VGM : 113 μ^3). Tendance leucopénique (3.500 GB) avec PN : 79 % PE : 1 % PB : 1 % L : 14 % M : 4 %.
Thrombopénie (66.000 pl.).
- Myélogramme : moelle riche avec très importante érythroblastose (85 %) constituée d'éléments nettement macrocytaires. Pas d'autre anomalie. Coloration de Perls : fer extraérythroblastique peu abondant (+) mais nombreux grains de fer intraérythroblastiques - pas de ring-cells.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose sanguine : 400.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 5,5 mg% - fer sérique : 160 γ
R.G. normales
TCDP discrètement positif (+) avec présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ_G (+); négatif avec l'anti C') et retrouvé dans le sérum (IAHP positive).
Pas d'agglutinines froides.
Electrophorèse de l'hémoglobine normale.
L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse modérée ($T \frac{1}{2} = 22$ jours) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 4$ au 14e jour).
- Autres examens
Electrophorèse des protéines sériques normale.
Test de Schilling : l'absorption de B12 libre est très diminuée, mais non augmentée par la présence de facteur intrinsèque.
Pas d'anticorps anti facteur intrinsèque dans le sérum.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative
Présence d'anticorps antithyroïde (anti microsome 1/30e).
Dosages des hormones thyroïdiennes normaux.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 2 litres de GR entre le 24 octobre et le 14 novembre 1975.

Une corticothérapie est débutée le 25 novembre 1975 : SOLUPRED 80 Mg/j pendant 10 jours, puis doses dégressives pendant 6 mois.

Association pendant les 3 derniers mois à un immunodépresseur (IMUREL 2 cp/j).

A la fin du 2e mois de traitement, l'anémie est corrigée et le test de Coombs direct est trouvé négatif.

Arrêt du traitement le 9 juin 1976.

L'hémogramme du 12 avril 1978 était parfait (ni anémie, ni thrombopénie).

Conclusion

AHAA type γ G idiopathique.

Guérison hématologique et immunologique après 2 mois de corticothérapie (2 ans de recul).

OBSERVATION N° 91

MAN... Teresa, 50 ans en 1972, issue d'une famille Italienne, est adressée pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Pas d'anémie familiale connue.

Pas d'antécédents particuliers.

Début juin 1972, au décours d'un épisode grippal, apparition d'une asthénie avec pâleur, puis installation progressive d'un ictère avec urines foncées et selles décolorées. Découverte d'une anémie sévère (1.200.000 GR).

Entrée à E bis le 25 juillet 1972

- Examen clinique : apyrexie, ictère, perception du pôle inférieur de la rate. Pas d'adénopathies.
- Hémogramme : anémie majeure (1.100.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 14 % ; Hb : 4 g). Erythroblastose périphérique (6.500/MM³). Hyperleucocytose (13.000) avec polynucléose (PN : 73 L : 22 M : 2). Petite myélémie (3 myélocytes). Plaquettes : 204.000
- Lame de sang : anisocytose, polychromatophilie sans sphérocytose.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (50 %) sans autre anomalie.

== Bilan d'hémolyse :

Présence d'Hb plasmatique probablement due à la forte baisse des RG (hémolyse in vitro).

Hyperréticulocytose sanguine : 455.000/MM³

Hyperbilirubinémie indirecte : 1,8 Mg/100 Ml

R.G. très diminuées : osmotique : $H_i > 7$ $H_t = 3,4$; mécanique : 13 %.

Test de Crosby positif.

Test de Coombs direct négatif.

IAHP et IA des hématies traitées par polybrène positives. Pas d'agglutinines froides.

L'anticorps ainsi décelé se révèle avoir une spécificité anti Rh : anti C

Tests métaboliques et dosages enzymatiques normaux.

Hémoglobine alcalino résistante : 3,8 % - Test de Kleihauer négatif.

Electrophorèse de l'hémoglobine normale.

L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse majeure ($T \frac{1}{2} = 4$ jours) avec séquestration mixte hépatosplénique (au 12^e j. : $\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 1,8$)

$\frac{\text{rate}}{\text{precordium}} = 9$ $\frac{\text{foie}}{\text{precordium}} = 5$

Epreuve croisée : la malade détruit les GR marqués d'un sujet sain ($T \frac{1}{2} = 11$ j). Le sujet sain détruit les GR marqués de la malade ($T \frac{1}{2} = 15$ j.).

== Autres examens VS = 7 %

Electrophorèse et immunoélectrophorèse sont normales.

Sérologies de la MNI, des virus pneumotropes, des rickettsioses, de la syphilis négatives.

Recherche d'ACAN négative - Latex Waaler Rose négatifs.

TP = 88 % Phosph. alcalines normales.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : elle reçoit 8 flacons de GR entre le 26 juillet et le 5 août ; un autre flacon le 18 août.

Une corticothérapie est instituée le 26 juillet 1972 : SOLUMEDROL IV 60 Mg/j pendant 7 semaines, puis doses dégressives avec passage à la voie orale pendant 6 mois. Arrêt de la corticothérapie le 5 avril 1973.

Cette corticothérapie a été associée initialement aux immunodépresseurs (Imuran 2 cp/j) pendant seulement 8 jours car mal supportés sur le plan digestif.

Le nombre de GR atteint 3 $\bar{M}$ au bout d'un mois de traitement et 4 $\bar{M}$ après 3 mois de traitement. Normalisation des réticulocytes et de la bilirubine.

En décembre 1972, lors d'une baisse un peu rapide du SOLUPRED (passage de 30 Mg à 15 Mg/j), rechute de l'anémie à 3 $\bar{M}$ puis 1,8 $\bar{M}$ avec hyperbilirubinémie indirecte nécessitant de nouvelles transfusions (2 flacons de GR en décembre, 6 flacons en janvier, 2 flacons en février, 6 flacons en mars, 3 flacons en avril).

Ces transfusions associées à la corticothérapie (20 puis 30 Mg de SOLUPRED) permettent seulement de maintenir le nombre de GR entre 2 et 2,5 M.

L'anticorps persiste mais le test de Coombs reste négatif et les résistances globulaires restent très diminuées, posant le problème d'un facteur hémolytique corpusculaire associé.

Une splénectomie (+ cholécystectomie) est pratiquée le 6 avril 1973.

Résultats spectaculaires : quasi disparition de l'anémie (GR entre 3,8 et 4 M), disparition de l'ictère et de l'hyperbilirubinémie indirecte. Mais persistance de résistances globulaires basses (notamment osmotique : $H_i = 6,1$). Positivation du test de Coombs direct polyvalent (+) avec présence d'un revêtement globulaire mixte $\chi_G \chi_M C'$ (TCD positif (+) avec les réactifs anti χ_G , anti χ_M , anti C').

La malade reste sans traitement jusqu'au 12 février 1974. A cette date est débuté un traitement immunodépresseur : IMUREL 3 cp/j pendant 5 semaines puis 2 cp/j pendant 6 mois.

On peut alors constater le 17 septembre 1974 la disparition de l'anticorps χ_M et de C' alors que persiste l'anticorps χ_G (+++).

Résultat identique lors du bilan de juin 1975.

Revue en mai 1978 avec un hémogramme tout à fait normal.

Conclusion

AHAA de type mixte idiopathique qui se singularise par :

- un test de Coombs direct longtemps négatif, qui ne se positive qu'après 9 mois d'évolution, juste après la splénectomie ;
- la possibilité d'un facteur hémolytique corpusculaire ajouté (Minkowski-Chauffard). L'anémie, d'abord sensible à la corticothérapie, lui devient résistante secondairement. La splénectomie permet alors la guérison apparemment définitive de l'anémie (5 ans de recul). Un traitement immunodépresseur de consolidation permet la disparition de l'anticorps non χ_G mais l'anticorps χ_G persiste.

OBSERVATION N° 92

MER... Angèle, fermière, 73 ans en 1970, est adressée au Pavillon H bis pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

A partir de février 1970, asthénie progressive : puis dyspnée d'effort, vertiges et, en mars 1970, apparition d'un ictère avec urines foncées.

Elle est hospitalisée en mai à Annecy, où l'on découvre une anémie importante (1.500.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte. Malgré les transfusions (4,5 litres de sang) qui sont mal supportées (douleurs abdominales sans hémoglobinurie), les GR restent très bas.

Entrée à H bis le 22 juin 1970

- Examen clinique : ictère sans splénomégalie palpable.
- Hémogramme : anémie importante (1.950.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 21 % ; Hb : 6,3 g ; HCM : 32 pg). Leucopénie (2.700) avec formule normale (PN : 64 % PE : 4 % L : 24 % M : 8 %). Plaquettes normales (177.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastose : 65 % avec contingent très macrocytaire. Pas d'anomalie des lignées granuleuses et mégacaryocytaires. Pas d'infiltration lymphoïde anormale.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose sanguine : 250.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 2 Mg/100 Ml. Hypersidérémie : 200 %/Ml.
Urobilinurie ++
R.G. normales.
TCDP positif (+) avec présence d'un revêtement globulaire mixte (TCD positif (+) avec les réactifs anti $\checkmark_G$ et anti non $\checkmark_G$). Les anticorps ne sont pas retrouvés dans le sérum (IAHP négative).
AAF négative.
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines sériques normale.
Recherche de cellules LE négative ; pas d'anticorps anti ADN mais présence d'anticorps antinucléaires d'un autre type (1/64).
Sérologies des virus pneumotropes, de la MNI, de la toxoplasmose, de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

La malade reçoit un flacon de GR. Une corticothérapie est débutée le 27 juin 1970 : SOLUMEDROL 120 Mg/j et la malade est perdue de vue.

Conclusion

AHAA type mixte idiopathique. Evolution non connue.

OBSERVATION N° 93

MIC... Georges, électricien, 38 ans en 1968, est adressé pour anémie hémolytique auto immune réagissant mal à la corticothérapie.

Antécédents et histoire de la maladie

Pneumopathie et pleurésie dans l'enfance.
Syndrome douloureux abdominal intermittent évoquant des crises

de colique hépatique évoluant depuis l'enfance.

Depuis le début de l'été 1968, asthénie, dyspnée, vertiges, céphalées. Un hémogramme, pratiqué chez ce donneur de sang, montre une anémie à 2.850.000 GR. L'origine hémolytique auto immune est prouvée. Une corticothérapie est instituée le 25 septembre 1968 : MEDROL 60 Mg/j pendant une semaine puis 40 Mg/j pendant une semaine. Sans résultat.

Entrée à H bis le 14 octobre 1968

- Examen clinique : pâleur, ni ictère, ni splénomégalie.
- Hémogramme : anémie (2.490.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 29 % ; Hb : 7,4 g ; VG : 0,96). Hyperleucocytose (12.900) avec polynucléose (PN : 85 % L : 10 % M : 5 %). Plaquettes normales : 390.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastose (40 %) avec macrocytose. Pas d'anomalie des autres lignées.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose sanguine : 112.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,6 Mg/100 Ml - fer sérique : 150 γ
 - Hémosidérinurie.
 - R.G. diminuées, tant osmotique (Hi = 6,4 Ht : 2,8) que mécanique (26 %).
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un Ac type γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec l'anti γ_G (+++), négatif avec l'anti γ_M et l'anti C') et retrouvé libre dans le sérum (IAHP > 1/8).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 6,9$ j) avec séquestration mixte à prédominance splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 2$ au 15e j).
- Autres examens
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
 - Sérologies des virus pneumotropes, des virus coxsackie B, des virus de la poliomyélite et des oreillons, sérologie de la syphilis, toutes négatives.
 - UIV et radiographie des voies biliaires normales.

Evolution et Traitement

Le traitement mis en route le 14 octobre 1968 comporte corticoïdes (Medrol 40 Mg/j pendant 4 semaines puis doses dégressives pendant 5 mois $\frac{1}{2}$) et ACTH (25 Mg/j pendant 4 semaines et doses dégressives pendant 10 mois $\frac{1}{2}$).

3 mois $\frac{1}{2}$ après le début de cette association thérapeutique (4 mois après le début réel du traitement), le nombre de GR devient supérieur à 4,5 millions, l'hyperbilirubinémie indirecte disparaît. Persistance d'une discrète hyperréticulocytose qui disparaît 4 mois plus tard. Persistance de l'anticorps sur les GR (TCD positif au même titre) et dans le sérum.

Le traitement est interrompu le 24 septembre 1969 (soit après 1 an de traitement continu).

Pas de rechute de l'anémie. Bilirubine et réticulocytes normaux et le 3 avril 1974 (3 ans $\frac{1}{2}$ après l'arrêt du traitement) négativation du TCD.

Conclusion

AHAA type γ_G idiopathique, traitée par corticothérapie (7 mois) et ACTH (11 mois).

Disparition de l'anémie au bout de 4 mois, de l'hémolyse en 8 mois. TCD trouvé négatif 3 ans $\frac{1}{2}$ après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 94

MIL... Alice, 67 ans en 1972, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour anémie et baisse de l'état général.

Antécédents et histoire de la maladie

1932 : tuberculose pulmonaire apicale traitée par pneumothorax et phrénectomie.

Fin décembre 1971, apparition brusque d'une asthénie, avec anorexie ; amaigrissement de 8 kg en un mois. Découverte d'une anémie à 2.600.000 GR fin janvier 1972. La malade est transfusée (1 litre de sang).

Entrée à E bis le 2 février 1972

- Examen clinique : pâleur, ni ictère, ni splénomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie (3.340.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb: 10,2 g ; HCM : 30,5 pg ; Ht : 34 %). Leucocytes normaux (5.400) avec polynucléose relative (PN : 72 PE : 1 L : 22 M : 5). Pas de thrombopénie (236.000).
- Myélogramme : moelle riche avec nette érythroblastose hémoglobino-prive, sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
 - Pas d'hyperréticulocytose sanguine (16.000)
 - Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,3 Mg/100 Ml) - fer sérique : 60 % /100 cc.
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (+++) ; présence d'un revêtement globulaire mixte ($\gamma_G + C'$) (Test de Coombs positif avec les réactifs anti γ_G (+++), anti non γ_G (+++) et anti C' (++) , négatif avec l'anti γ_M).
 - Présence d'anticorps libres dans le sérum (IAHP > 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse de moyenne importance (T $\frac{1}{2}$ = 19 j) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 3,5$ au 14e jour).
- Autres examens VS = 30 %
 - L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse montrent une élévation modérée des γ globulines de type polyclonal.
 - La recherche de cellules LE et d'ACAN est négative.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée, dont on ne connaît pas la durée.

La malade décède en novembre 1973 d'insuffisance respiratoire aiguë sur I.R.C. A cette date, il n'y avait ni anémie, ni anticorps ; par contre, thrombopénie (68.000 plaquettes).

Conclusion

AHAA type mixte idiopathique, traitée avec succès par la corticothérapie (disparition de l'anémie et des anticorps). Décès sans rapport avec l'anémie.

OBSERVATION N° 95

MOI... Marie-Noëlle, 20 ans en 1974, est adressée au Dr BOTHIER pour anémie hémolytique avec test de Coombs positif.

Antécédents et histoire de la maladie

Depuis l'âge de 15 ans, a présenté 5 ou 6 épisodes ictériques très brefs régressant spontanément.

En novembre 1974, à l'âge de 20 ans, tableau d'anémie aiguë (2.250.000 GR) avec ictère. La malade reçoit 2 transfusions de GR.

Entrée à E bis le 19 novembre 1974

- Examen clinique : ictère franc, splénomégalie à 4 TD. Pas d'adénopathie - apyrexie.
- Hémogramme : anémie importante (1.530.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 5,5 g ; HCM : 39,7 pg ; VGM : 116 μ^3). Hyperleucocytose (13.800 GB) avec formule normale (PN : 58 L : 30 M : 10), petite myélémie (2 myélocytes). Plaquettes : 160.000.
- Myélogramme : moelle riche avec forte érythroblastose (70 %) macrocytaire et basophilie. Lignées granuleuse et mégacaryocytaire normales. Pas d'infiltration lymphoïde.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose périphérique : 35 %
Hyperbilirubinémie indirecte : 2,6 Mg/100 Ml - far sérique : 150 γ /100 cc
R.G. abaissées tant osmotique (Hi : 6,4 Ht : 3,4) que mécanique (26 %)
TCDP positif (+) avec présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR
(TCD positif avec le réactif anti γ G, négatif avec l'anti non γ et l'anti C') non retrouvé dans le sérum (IAHP < 0)
Pas d'agglutinines froides.

Hb alcalino résistante : 6,2 % - Présence d'Hb foetale instable à la chaleur à l'électrophorèse.

- Autres examens VS = 70 %
Electrophorèse des protéines sériques normale.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.
Sérologies des virus pneumotropes et de la syphilis négatives.
Splénoграмme : riche sans anomalie particulière.

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 19 novembre 1974 : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives pendant 10 mois. Arrêt le 2 octobre 1975.

La remontée des GR, sans transfusions, est spectaculaire : au bout d'un mois, la malade n'est plus anémique (4,2 M GR) et l'ictère a disparu. Au bout de 3 mois, la rate n'est plus perçue et les réticulocytes sont en nombre normal. L'hyperbilirubinémie disparaît au 5e mois. Le TCD reste positif.

Le 16 novembre 1977, 2 ans après l'arrêt du traitement, persistance de la guérison (GR : 5,5 M ; Hb : 18 g).

Conclusion

AHA type X_G idiopathique évoluant probablement depuis 5 ans, traitée par corticothérapie pendant 11 mois.

Disparition de l'anémie en un mois et de l'hémolyse en 5 mois. Persistance de l'anticorps.

Pas de rechute de l'anémie (recul de 2 ans).

OBSERVATION N° 96

MON... Gustave, 31 ans en 1964, est adressé pour anémie hémolytique récidivant sous traitement.

Antécédents et histoire de la maladie

En janvier 1964, ictère conjonctival et asthénie.

En mars 1964, découverte d'une anémie (2.360.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (80 Mg/l) et test de Coombs direct positif, s'accompagnant de violentes crises douloureuses épigastriques avec vomissements.

Une corticothérapie est instituée le 24 mars 1964 : CORTANCYL 40 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 10 semaines. Le malade reçoit 3 transfusions de GR lavés. L'anémie disparaît, les

signes d'hémolyse régressent.

Le 15 juin 1964, rechute de l'anémie (2.100.000 GR) sous traitement, avec ictère. Le malade est à nouveau transfusé.

Entrée à H bis le 30 juin 1964

- Hémoگرامme : anémie (3.300.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9 g; HCM : 27 pg ; VGM : 83 μ^3). Hyperleucocytose (28.000 GB) avec inversion de formule (PN : 40 PE : 2 L : 45 M : 9). Petite myélémie (2 myélocytes) et plasmocytémie (2 %). Plaquettes normales : 335.000.
- Myélogramme : moelle riche avec forte érythroblastose (80 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose sanguine (250.000/MM³)
Hyperbilirubinémie indirecte (6,2 Mg %)
R.G. très basses, tant osmotique (Hi 7 ; Ht : 2,5) que mécanique (35%)
TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR
(TCD positif avec le réactif anti γ_G , négatif avec l'anti non γ)
non retrouvé dans le sérum (IAHT négative).
Pas d'agglutinines froides.
Electrophorèse de l'Hb normale.
L'épreuve isotopique montre une diminution de la $\frac{1}{2}$ vie des auto-globules ($T \frac{1}{2}$ = 2 jours) et des isoglobules ($T \frac{1}{2}$: 7 jours).
- Autres examens :
Electrophorèse des protéines sériques montre une discrète hypergamma-globulinémie sans pic monoclonal.
Recherche d'ACAN et de cellules LE négative. Sérologie des virus pneumotropes et de la syphilis négative.
Absence de leuco et thromboagglutinines.

Evolution et Traitement

On peut individualiser 2 périodes de 18 mois, la première étant marquée par les rechutes ; la seconde aboutissant à la guérison.

1) 18 premiers mois :

- 3 premiers mois : 24.3.1964 → 29.6.1964 : cft ci-dessus.
- 4 mois suivants : 8.7.1964 → 8.11.1964
transfusion : 2 flacons de 500 cc de GR
corticothérapie : SOLUMEDROL 160 Mg/j pendant 3 semaines puis doses dégressives
Guérison de l'anémie mais persistance de l'anticorps et de l'hémolyse (hyperbilirubinémie et hyperréticulocytose constantes)
Finalement, rechute de l'anémie, après un épisode grippal, mais aussi après baisse trop brutale des corticoïdes (passage de 80 Mg à 20 Mg en 1 mois).

- 7 mois suivants (du 8.11.1964 au 8.5.1965)
 - transfusions : 1 litre de GR
 - corticothérapie : MEDROL 40 Mg/j pendant 5 mois puis doses dégressives
 - ACTH 50 Mg/j pendant 2 semaines
 - correction imparfaite de l'anémie (GR $< 3,8 \bar{M}$), persistance d'une hyperbilirubinémie avec hyperréticulocytose et TCD positif
 - rechute (2.300.000 GR).
- 4 mois suivants (du 8.5.1965 au 14.9.1965)
 - transfusion : 500 cc de GR
 - corticothérapie : MEDROL 30 Mg/j pendant 4 mois
 - amélioration tout aussi imparfaite que précédemment et rechute.
- 2) 18 mois suivants (14.9.1965 $\rightarrow$ 28.2.1967)
 - Corticothérapie : SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 4 mois puis doses dégressives pendant 14 mois - arrêt le 28.2.1967.
 - guérison de l'anémie en 4 mois
 - disparition de l'hyperréticulocytose, de l'hyperbilirubinémie et de l'anticorps au bout de 7 mois
 - arrêt du traitement 1 an après la disparition de tous les signes.
 - pas de nouvelle du malade depuis l'arrêt.

A noter une hyperleucocytose entre 10.000 et 25.000 avec formule normale tout au long de l'évolution.

Conclusion

AHAA type γ idiopathique traitée par une corticothérapie ininterrompue pendant 36 mois.

4 rechutes sous traitement pendant les 18 premiers mois.

Disparition définitive de l'anémie au bout de 22 mois.

Disparition des signes d'hémolyse et de l'anticorps au bout de 25 mois.

OBSERVATION N° 97

MOY... Joséphine, 53 ans en 1969, est adressée au Pavillon H bis pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Phlébite à l'âge de 43 ans.

En avril 1969, asthénie progressive puis ictère avec urines foncées. Découverte d'une anémie à 1.000.000 GR.

Entrée à H bis le 8 mai 1969

- Examen clinique : état stuporeux, ictère marqué, absence de splénomégalie, température autour de 38°/
- Hémogramme : anémie majeure (670.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 2,4 g ; Ht : 9 % ; HCM : 33 pg). Erythroblastose périphérique, hyperleucocytose (19.000 GB) avec polynucléose (PN : 80 % ; L : 7 % ; M : 10 %), petite myélémie (3 métamyélocytes N.). Thrombopénie modérée (90.000 pl.).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose sanguine : 128.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 7,8 Mg/100 Ml - Hypersidérémie : 300 [✓]
 - Hémoglobine plasmatique : 50 Mg/100 Ml
 - R.G. diminuées : osmotique (Hi : 5,2 Ht : 3,1) mais surtout mécanique (37 %).
 - TCDP très positif (++++); présence d'un anticorps [✓] G fixé sur les GR (réaction positive (++++)) avec le réactif anti [✓] G, négatif avec les autres) et retrouvés libres dans le sérum (IAHP > 1/8).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - Recherche de leuco et thromboagglutinines négative..
 - L'épreuve au radiochrome confirme une hémolyse intense ($T \frac{1}{2} = 10,3 \text{ j}$) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 4$ au 15e jour).
- autres examens VS = 65 %
 - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques montrent l'existence d'une hypergammaglobulinémie modérée de type polyclonal.
 - Recherche de cellules LE et d'ACAN négative. Latex et Waaler Rose négatifs.
 - Sérologies de la MNI, des virus pneumotropes, de la toxoplasmose, de l'herpès, de la syphilis négatives et significatives.

Evolution et Traitement

En 2 semaines (du 9.5 au 25.5) la malade reçoit 16 flacons de sang et 20 flacons de GR. Passée cette période, la malade ne reçoit plus que 2 flacons de GR le 4 juillet 1969.

Le traitement comporte par ailleurs :

- corticoïdes : Solumédrol 160 Mg/j pendant 3 semaines puis doses lentement dégressives pendant 13 mois
arrêt le 1er juillet 1970
- ACTH : 50 U par jour pendant 12 j puis 50 U deux fois par semaine pendant 6 semaines. Arrêt en juillet 1969.
- immunodépresseurs : Chloraminophène 3 cp/j pendant 5 semaines ; doses dégressives pendant 5 mois. Arrêt le 2 décembre 1969 devant l'existence d'une leucopénie (2.800).

Cette triple association permet d'atteindre 3.000.000 GR en 2 semaines et 4.000.000 GR en 10 semaines.

La bilirubine indirecte se normalise en 6 semaines.

Au 4e mois de traitement, les réticulocytes sont normalisés. Le TCD est retrouvé négatif le 2 juin 1970, soit 13 mois après le début du traitement.

Arrêt du traitement le 1er juillet 1970.

En novembre 1977, l'hémogramme était normal. En avril 1978, l'état général était excellent.

A noter que la thrombopénie initiale a disparu au bout de 3 mois. La leucopénie induite probablement par le chloraminophène a disparu à l'arrêt de celui-ci.

Complication de la corticothérapie : aspect cushingoïde, douleur vertébrale ostéoparotiques.

Conclusion

AHAA type γ G idiopathique traitée par corticoïdes (14 mois).

ACTH (2 mois), immunodépresseurs (6 mois).

Disparition de l'anémie en 10 semaines et des anticorps en moins de 13 mois.

Pas de rechute (8 ans de recul).

OBSERVATION N° 98

NOË... Gilles, 17 ans en 1973, est adressé au Pr REVOL pour anémie et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

En 1969, épisode purpurique.

En avril 1973, nouveau purpura avec thrombopénie (40.000) ayant disparu après quelques jours de corticothérapie. Pas d'anémie.

Début septembre 1973, apparition d'un ictère avec asthénie faisant découvrir une anémie à 1.670.000 GR.

Le malade est transfusé : 2,5 litres de sang.

Entrée à E bis le 12 septembre 1973

- Examen clinique : ictère, splénomégalie à 1 TD, pas d'hépatomégalie ni d'adénopathies. Pas de purpura. Apyrexie.
- Hémogramme : anémie (2.850.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 9 g ; HCM : 32 pg ; Ht : 25 %). Leucopénie (3.900 GB) avec inversion de formule (PN : 34 PB : 1 L : 60 M : 5). Pas de thrombopénie (221.000).

- Myélogramme : moelle riche avec érythroblastose importante (50 %) ; diminution nette de la lignée granuleuse. Mégacaryocytes normaux. Petite lymphocytose.
- Bilan d'hémolyse :
 - Pas d'hypermégacaryocytose : 4.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,8 Mg/100 Ml - Hypersidérémie : 300 γ /100 Ml.
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (+) avec présence d'un revêtement globulaire type C' (TCD positif avec le réactif anti non γ (+) et anti C' (+), négatif avec les réactifs anti γ G et anti γ M).
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP < 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - L'épreuve au radiochrome montre une hémolyse de moyenne importance (durée de vie moyenne : 47 jours au lieu de 115) avec séquestration mixte hépato splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{precord.}} = 6$ $\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 1,5$ au 14e jour).
- autres examens VS = 20 %
 - Electrophorèse des protéines normale.
 - Sérologies des virus pneumotropes, de la MNI, de la syphilis négatives.
 - Latex, Waaler Rose, ASLO négatifs.
 - Recherche de cellule LE et d'ACAN négative.
 - Recherche d'anticorps irréguliers négative.
 - Scintigraphie splénique : rate discrètement hypertrophiée, homogène.

Evolution et Traitement

Sans transfusion et sans corticothérapie, le nombre de GR remonte progressivement et dépasse 4 M au bout d'un mois. L'hyperbilirubinémie disparaît. La splénomégalie modérée intermittente disparaît en octobre 1975.

Le test de Coombs se négative en février 1974.

Persistance d'une formule inversée, d'une tendance thrombopénique (< 200.000) avec notamment 66.000 et 112.000 pl. en octobre 1974.

Pas de rechute de l'anémie le 8 novembre 1977.

Conclusion

AHA A type non γ G idiopathique, succédant à un purpura thrombopénique.

Guérison spontanée avec négativation du test de Coombs.

Pas de rechute (4 ans de recul).

OBSERVATION N° 99

PAC... Elise, 77 ans en 1974, est adressée au Pr FAVRE-GILLY pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

En août 1974, installation progressive d'une asthénie avec dyspnée d'effort. En novembre 1974, découverte d'une anémie (2.660.000 GR - Hb : 7,2 g).

VUE A SON CABINET par le Pr FAVRE-GILLY le 26 novembre 1974

- Hémogramme : anémie (2.400.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,3 g ; HCM : 30,7 pg ; VGM : 91,3³). Leucocytes normaux (5.200) avec polynucléose relative (PN : 88 % PE : 1 L : 9 M : 2). Plaquettes normales (180.000).
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique, avec quelques îlots lymphoïdes.
- Bilan d'hémolyse :
Hyperréticulocytose sanguine (57.000/MM³)
Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,8 Mg %) - fer sérique : 55 γ
R.G. normales (mécanique 6 % - osmotique : Hi = 4,6 Ht = 3,4).
TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR
(TCD positif (++) avec le réactif anti γ G, négatif avec l'anti C')
et non retrouvé dans le sérum (IAHP négative).
Pas d'agglutinines froides.
- Autres examens VS = 100 MM
L'électrophorèse des protéines montre une discrète hypergammaglobulinémie de type polyclonal.

Evolution et Traitement

La malade est transfusée : 3 flacons de GR la première semaine.

Une corticothérapie est instituée le 2 décembre 1974 : SOLUMEDROL 40 Mg/j pendant 3 mois puis doses dégressives pendant 3 ans (posologie variant entre 60 et 80 Mg par semaine).

De nombreuses transfusions sont cependant nécessaires, d'abord au rythme de 2 flacons par semaine, puis de 2 à 4 flacons par mois. La malade reçoit ainsi 26 flacons entre le 17 décembre 1974 et le 12 septembre 1975, date de la dernière transfusion. Pendant cette première période, à ce prix, le nombre de GR se maintient autour de 3 $\bar{M}$ et l'hémoglobine autour de 10 g. Entre septembre 1975 et décembre 1976, ce même résultat est obtenu sans transfusions.

A partir de décembre 1976, le nombre de GR devient supérieur à 3,5 $\bar{M}$ et souvent supérieur à 4 $\bar{M}$. A la dernière visite en avril 1978, il est à 3.990.000 GR.

Pendant toute l'évolution, l'anticorps γ G a persisté avec une bilirubinémie et une réticulocytose à la limite supérieure de la normale.

A noter des douleurs vertébrales en rapport avec une ostéoporose cortisonique.

Conclusion

AHAA idiopathique type γ_G traitée par corticothérapie pendant 3 ans + 4 mois.

Sevrage des transfusions au bout de 10 mois.

Correction de l'anémie au bout de 2 ans.

Persistance de l'anticorps γ_G

OBSERVATION N° 100

PEC... Marie, 85 ans en 1970, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique auto immune.

Antécédents et histoire de la maladie

Accident vasculaire cérébral en 1969 faisant découvrir une anémie.

En octobre 1970, à l'occasion d'un examen systématique, redécouverte d'une anémie avec agglutinines froides faisant pratiquer un bilan d'hémolyse.

Vue à la consultation du Dr REVOL le 3 novembre 1970

- Examen clinique : pâleur discrète, ni ictère, ni splénomégalie.
- Hémogramme : anémie (3.030.000 GR) normochrome, normocytaire (Ht : 27 % ; Hb : 10,2 g ; HCM : 33,5 pg). Nombre de globules blancs normal (5200), formule normale (PN : 62 % PB : 2 % L : 36 %). Plaquettes normales (230.000).
- Myélogramme : fait un an auparavant : normal.
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes normaux : 4.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte discrète : 1 Mg/100 Ml
 - R.G. très abaissées, tant osmotique (Hi > 7) que mécanique (25 %).
 - TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps non γ_G (réactions positives (++) avec les réactifs anti γ_M et anti C').
 - Pas d'anticorps libres dans le sérum (IAHP négative).
 - Présence d'agglutinines froides (1/2048).
- Autre examen
 - Sérologie des virus pneumotropes négative.

Evolution et Traitement

Entre novembre 1970 et mars 1972, la malade reçoit uniquement des transfusions de globules déplasmatisés réchauffés.

Le 28 mars 1972, devant l'importance de l'anémie (1,8 M de GR) une corticothérapie est instituée : CORTANCYL 15 Mg pendant 5 mois, puis 10 Mg pendant 7 mois. De plus, elle reçoit une transfusion toutes les trois semaines. Le seul résultat est le maintien des GR autour de 2 M. Persistance des anticorps. Arrêt des corticoïdes le 3 avril 1973. Poursuite des transfusions.

Décès en 1974 de cause non connue.

Conclusion

AHAA type non χ G avec agglutinines froides, semblant idiopathique et résistant aux corticoïdes.

OBSERVATION N° 101

RAG... Jean-Claude, 60 ans en 1953, industriel, est adressé au Pavillon H bis pour anémie hémolytique.

Antécédents et histoire de la maladie

Paludisme et typhus en 1914.

Néphrite aiguë (glomerulonéphrite) en 1920 Albuminurie résiduelle et HTA découvertes en 1947.

En décembre 1951, asthénie intense et ictère font découvrir une anémie à 1.800.000 GR. Le traitement comporte transfusions et vit. B12. Les GR remontent à 3.300.000 en mai 1952. Rechute de l'anémie en décembre 1952.

Entrée à H bis le 12 janvier 1953

- Examen clinique : pâleur, ictère, splénomégalie à 1 TD.
- Hémoqramme : anémie (2.020.000 GR) normochrome, macrocytaire (Ht : 21 % ; Hb : 7 g ; CCHM : 33 %). Hyperleucocytose (12.000 GB) avec polynucléose (PN : 76 % PE : 1 % PB : 1 % L : 20 M : 2). Plaquettes normales.
- Myélogramme : érythroblastose médullaire modérée (35 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperrréticulocytose sanguine : 15 % 300.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie : 1,35 Mg/100 Ml essentiellement indirecte.
 - R.G. : osmotique abaissée (Hi = 6,2 Ht = 3,2), mécanique et acide normales

Test de Coombs direct positif. Présence d'anticorps chauds incomplets mise en évidence par l'existence d'une agglutination à chaud en milieu albumineux et d'une agglutination des hématies trypaninisées. Absence d'hémolysines.

- autres examens :

Electrophorèse des protéines normale.

Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

Un traitement par ACTH (25 à 100 Mg/24 h) est débuté le 15 janvier 1953 et poursuivi pendant 5 semaines. L'état général s'améliore mais le nombre de GR ne dépasse pas 2.300.000.

Le malade est alors mis à la cortisone (100 Mg/j) mais il l'arrête spontanément au bout de 5 jours.

Six semaines plus tard (8.4.1953), le malade est revu avec une recrudescence de son ictère par hépatite (hépatomégalie, tests de flocculation très positifs, hypergammaglobulinémie, transaminases ?). Les GR sont montés spontanément à 3,3 M. Le TCD reste positif (1/64). Le malade reste sans traitement jusqu'en février 1959 ; il est alors rehospitalisé pour poussées d'HTA et OAP. Le bilan pratiqué montre la disparition de l'anémie (4.800.000 GR) mais la persistance d'un Ac γ fixé sur les GR non retrouvé dans le sérum.

Nouvelle hospitalisation en février 1960 pour pneumopathie et baisse de l'E.G. Le nombre de GR a un peu diminué. Le TCD reste positif.

Décès en décembre 1967, (cause non connue).

Conclusion

AAA type γ G probablement idiopathique, traitée uniquement par ACTH (1 mois) et corticoïdes (5 jours !).

Disparition progressive de l'anémie mais persistance de l'anticorps. Survie de 16 ans.

OBSERVATION N° 102

ROA... Barthélémy, 51 ans en 1965, est adressé pour anémie macrocytaire et ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Paludisme pendant le service militaire en Tunisie. Ethylisme marqué (2 l. de vin par jour).

A partir d'octobre 1964, baisse de l'état général avec amaigrissement (13 kg en 6 mois). Début mars 1965, tableau d'anémie avec ictère et état sub-fébrile. Découverte d'une anémie majeure (650.000 GR) nécessitant des transfusions (1,5 litre de sang).

Entrée à H bis le 16 mars 1965

- Examen clinique : pâleur, ictère, splénomégalie radiologique (TOGD) non palpable.
- Hémogramme : anémie importante (1.600.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 4,8 g ; HCM : 30 pg ; VGM : 113 μ^3). Hyperleucocytose (13.600) avec neutropénie relative et lymphocytose sanguine (PN : 18 PB : 2 L : 79 M : 1). Petite thrombopénie (100.000 pl.).
- Myélogramme : moelle très riche avec très forte érythroblastose (80 %). Mégaloïdoplastose dans les stades polychromatophile et orthochromatique. Absence de formes multinucléées, fragmentation nucléaire fréquente. Existence de métamyélocytes géants. Pas d'infiltration lymphoïde notable.
- Bilan d'hémolyse
Hyperréticulocytose sanguine : 201.000/MM³
Hyperbilirubinémie indirecte : 1,4 Mg % - fer sérique : 292 μ
R.G. normales.
TCDP positif (+++); présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ G, négatif avec l'anti non γ G) non retrouvé dans le sérum (IAHE négative).
Pas d'agglutinines froides.
L'épreuve au radiochrome confirme l'hémolyse importante ($T \frac{1}{2} = 5$ j.).
Hb alcalino résistante inférieure à 2 %.
- autres examens :
Électrophorèse : hypergammaglobulinémie modérée sans pic monoclonal.
Taux sérique de vitamine B12 abaissé (145 μ g/ml)
Achyliie gastrique nette.

Evolution et Traitement

Le malade est transfusé (2 litres de GR). Il est d'abord considéré comme anémie de Biermer et mis à la vitamine B12 pendant 3 semaines, sans résultat.

Une corticothérapie est débutée le 12 avril 1965 : SOLUMEDROL 120 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 5 mois. Les GR se stabilisent entre 3 et 3,5 millions, sans nouvelles transfusions. La bilirubine se normalise, l'hyperréticulocytose et l'anticorps persistent. On note en permanence une hyperleucocytose supérieure à 30.000 avec lymphocytose mais sans envahissement lymphoïde médullaire.

Début septembre, l'augmentation de la splénomégalie fait pratiquer une radiothérapie splénique. Dans les suites immédiates, alors que le malade prend encore 30 Mg de Solupred, nouvelle poussée hémolytique (1.500.000 GR - Hyperbilirubinémie indirecte : 2,8 Mg %).

Le malade est transfusé (2 flacons de GR). La corticothérapie est augmentée : MEDROL 120 Mg/j pendant 10 jours, puis doses dégressives pendant 19 mois. On associe un immunodépresseur (Chloraminophène 3cp puis 1cp) pendant les 15 derniers mois. Cependant, il persiste une anémie modérée (GR stabilisés entre 3 et 3,5 $\bar{M}$), une hyperbilirubinémie et les anticorps apparaissent en excès dans le sérum. Par ailleurs,

réduction de l'hyperleucocytose (au-dessous de 15.000) avec normalisation de la formule.

En mai 1967, nouvelle rechute de l'anémie (2.500.000 GR), nécessitant transfusions (1 litre de GR) et augmentation de la corticothérapie : SOLUMEDROL 80 Mg/j pendant 2 semaines, puis doses dégressives pendant 4 mois. L'anémie est, cette fois, corrigée en 2 mois mais l'hyperbilirubinémie persiste.

Le 21 septembre 1967, tableau d'hémiplégie gauche avec paralysie faciale et troubles de conscience, sans signes de localisation à l'EEG. Hyperalbuminorachie (2 g/l), cytorachie (9 éléments blancs/MM³). Pas d'anémie.

Décès le 28 septembre 1967. L'examen histologique de la moelle post mortem ne permet pas d'affirmer la lymphose.

Conclusion

AHAA type γ G idiopathique.

Evolution suivie sur 30 mois avec corticothérapie permanente et immunodépresseurs pendant 15 mois.

Correction imparfaite de l'anémie au début ; 2 rechutes sous corticoïdes.

Guérison de l'anémie après la 2e rechute, mais persistance de l'anticorps.

Décès de cause neurologique.

OBSERVATION N° 103

SER... Marcelle, 46 ans en 1963, est adressée au Pr REVOL pour anémie.

Antécédents et histoire de la maladie

Episode ictérique et fébrile à l'âge de 25 ans.

Début avril 1963, baisse de l'état général, avec asthénie, dyspnée d'effort puis ictère. Découverte d'une anémie (1.500.000 GR) avec hyperbilirubinémie indirecte (1,5 Mg/100 Ml).

La malade est transfusée : 1 litre de sang.

Entrée à H bis le 4 mai 1963

- Examen clinique : pâleur, subictère, splénomégalie très discrète.

- Hémogramme : anémie (2.580.000 GR) normochrome, normocytaire (Hb : 7,5 g ; Ht : 24 % ; CCHM : 31 % ; VGM : 96 μ ³). Globules blancs : 8.200 ; discrète polynucléose (PN : 76 PE : 1 PB : 1 L : 18 M : 4). Plaquettes : 234.000.

- Myélogramme : moelle très riche, érythroblastique (63 %) sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Réticulocytes non comptés.
Bilirubine indirecte normale.
R.G. normales.
TCDP positif (+++) ; présence d'un anticorps γ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ_G , négatif avec le réactif anti non γ_G) non retrouvé dans le sérum (IAHE < 0).
Pas d'agglutinines froides.
- autre examen VS = 43 %

Evolution et Traitement

Une corticothérapie est instituée le 9 mai 1963 : CORTANCYL 40 Mg/j pendant deux semaines ; doses dégressives ensuite pendant 2 ans.

L'anémie disparaît ; l'anticorps n'a jamais été recherché à nouveau.

Le 14 avril 1977, l'hémogramme était normal et, en avril 1978, l'état général était excellent.

Conclusion

AHAA type γ_G probablement idiopathique traitée pendant 2 ans par les corticoïdes. Guérison de l'anémie sans rechute (15 ans de recul).

OBSERVATION N° 104

SIG... Philomène, 72 ans en 1974, est adressée au Pr REVOL pour anémie hémolytique auto immune.

Antécédents et histoire de la maladie

- septembre 1952 : à l'occasion d'un épisode fébrile, découverte d'une splénomégalie importante avec anémie (2.300.000 GR) régénérative. Splénectomie. Histologiquement, rate congestive avec hyperplasie des follicules lymphoïdes sans signes de malignité. Au niveau du foie, infiltration lymphocytaire périportale sans hyperplasie kuppferienne. Pas d'hypertension portale.

- 1960 : cholécystectomie.

- janvier 1973 : installation d'une asthénie avec pâleur et sub-ictère. Découverte d'une anémie régénérative avec hyperbilirubinémie indirecte et test de Coombs direct positif. Transfusions (5 fl. de sang).

Entrée à E bis le 8 mars 1974

- Examen clinique : subictère, pas d'adénopathies ni hépatomégalie.
- Hémogramme : anémie importante (1.980.000 GR) normochrome, macrocytaire (Hb : 7,6 g ; VGM : 127 μ^3 ; HCM : 39,2 pg). Leucocytes : 8.200 avec polynucléose (PN : 81 L : 16 M : 3). Plaquettes à 220.000.
- Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (50 %) avec petite infiltration lymphoïde (20 %) sans anomalie des autres lignées.
- Bilan d'hémolyse :
 - Hyperréticulocytose périphérique : 388.000/MM³
 - Hyperbilirubinémie indirecte : 1,2 Mg/100 Ml
 - R.G. normales.
 - TCDP positif (++) avec présence d'un anticorps χ_G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti χ_G , négatif avec l'anti χ_M et l'anti C') non retrouvé dans le sérum (IAHP < 0).
 - Pas d'agglutinines froides.
 - Présence d'un allo anticorps anti Rhésus (anti C).
- Autres examens : VS = 50 %
 - Electrophorèse des protéines sériques normale.
 - Recherche d'ACAN et de cellules LE négative.

Evolution et traitement

La malade est transfusée (4 flacons de GR dans les 2 premières semaines).

Une corticothérapie est instituée le 12 mars 1974 : SOLUPRED 60 Mg/j pendant 1 mois puis doses dégressives pendant plus de 4 ans.

La malade est revue en juin 1978 avec une tendance polyglobulique (plus de 5 millions de GR et 17,5 g d'hémoglobine).

Le TCD est toujours positif mais de type mixte [χ_G (++++) et C' (+)] .

Conclusion

AHAA type χ_G puis mixte, idiopathique, traitée par corticothérapie pendant plus de 4 ans. Rémission de l'anémie mais persistance des auto anticorps.

OBSERVATION N° 105

SIM... Louis, 61 ans en 1972, est adressé au Dr FAVRE-GILLY pour anémie normochrome normocytaire d'installation progressive.

Antécédents et histoire de la maladie

Diabétique porteur d'une artériopathie des membres inférieurs ayant nécessité une sympathectomie lombaire en 1971 et une amputation au niveau de la cuisse gauche en avril 1972.

Insuffisance rénale chronique.

Découverte en août 1972, au cours d'un examen systématique, d'une anémie normochrome normocytaire (2.930.000 GR).

Transfusions : 4 flacons de sang.

Entrée à E bis le 23 novembre 1972

- Examen clinique : ni ictère, ni hépatosplénomégalie, ni adénopathies.
- Hémogramme : anémie (3.400.000 GR) normochrome normocytaire (Ht : 33 % ; HCM : 32 pg ; Hb : 11 g). Leucocytes normaux : 5.700 GB (PN : 69 % PB : 2 % PE : 1 % L : 21 % M : 7 %). Discrète thrombopénie (126.000).
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (50 %) sans autre anomalie -
- Bilan d'hémolyse :
 - Réticulocytes normaux : 20.000/MM³
 - Pas d'hyperbilirubinémie indirecte (0,7 Mg/100 Ml) - fer sérique : 130 μ /100 Ml
 - R.G. normale, mécanique diminuée (12 %).
 - TCDP négatif. IAHP négative. Pas d'agglutinines froides.
 - Hb alcalino résistante : 1,2 % - Electrophorèse de l'Hb normale.
 - L'épreuve au radiochrome montre l'existence d'un syndrome hémolytique ($T \frac{1}{2} = 14$ j.) avec séquestration splénique ($\frac{\text{rate}}{\text{foie}} = 5,5$ au 14e j.)
 - L'étude de la cinétique du fer radioactif montre une augmentation de la captation du fer ($T \frac{1}{2} = 32'$) et une baisse de l'incorporation globulaire (55 %).
- autres examens VS = 20 %
 - Electrophorèse des protéines montre une élévation des γ globulines de type polyclonal.
 - Sérologie de la syphilis très positive mais test de Nelson négatif.

Evolution et Traitement

Le malade reçoit une nouvelle transfusion (500 cc de GR).

Abstention thérapeutique par ailleurs (à cause du diabète et de l'artériopathie).

Le nombre de GR est maintenu au-dessus de 3 M par des transfusions espacées.

En janvier 1973, positivité du TCDP (+) avec présence d'Ac probablement $\chi_M + C'$ (TCD négatif avec les réactifs anti χ_M , anti χ_G , positif avec les réactifs anti non χ_G et anti C').

Les Ac ne sont pas retrouvés dans le sérum (IAHP < 0).

Revu en avril 1975 avec 10 g d'Hb, splénomégalie à 2 TD et bilan d'hémolyse tout à fait normal (pas d'anticorps, pas d'hyperbilirubinémie, pas d'hyperréticulocytose).

Décès en 1977 (cause non connue).

Conclusion

AHAA type $\chi_M C'$ sans agglutinines froides, probablement idiopathique non traitée. Stabilisation de l'hémolyse. Survie de 5 ans.

Particularité : malgré la constance de l'anémie et l'hémolyse certaine (radiochrome), on retrouve fréquemment le test de Coombs négatif.

OBSERVATION N° 106

HOF... Claude, 19 ans en 1963, dessinateur, est adressé au Pr CROIZAT pour bilan d'un épisode anémique transitoire avec ictère.

Antécédents et histoire de la maladie

Depuis l'âge de 18 mois, plusieurs épisodes bronchitiques chaque hiver sans bronchectasies au lipiodol.

Purpura thrombopénique : une poussée à l'âge de 10 ans ; plusieurs poussées entre 15 et 17 ans (plaquettes : 25.000). Une corticothérapie fut alors instituée (durée ?). Pas de rechute depuis l'âge de 17 ans.

Le 20 octobre 1962, immédiatement après un épisode de bronchite aiguë sévère (température : 40°), apparition d'un ictère transitoire (5 jours) avec hyperbilirubinémie essentiellement indirecte (1,5 Mg/100 Ml) et anémie (2.300.000 GR).

Entrée à H bis le 8 janvier 1963

- Examen clinique : ni ictère, ni splénomégalie - examen négatif.
- Hémogramme : absence d'anémie (4.160.000 GR)
Hyperleucocytose (11.000 GB) avec polynucléose (PN : 92 PB : 1 L : 1 M : 6). Absence de thrombopénie : 258.000.
- Myélogramme : moelle riche érythroblastique (40 %). Petite plasmocytose (5 %) sans autre anomalie.

- Bilan d'hémolyse :

Bilirubine indirecte normale : 0,9 Mg/100 Ml

R.G. normales.

TCDP très positif (++++); présence d'un anticorps γ G fixé sur les GR (TCD positif avec le réactif anti γ G, négatif avec l'anti non γ) non retrouvé dans le sérum (IAHE 0).

Pas d'agglutinines froides.

- autres examens : VS = 21 %

Electrophorèse des protéines sériques normale.

Sérologie de la syphilis négative.

Evolution et Traitement

Abstention thérapeutique. L'évolution n'est pas connue.

Conclusion

AHAA type γ G idiopathique chez un jeune homme aux antécédents de purpura thrombopénique idiopathique. Evolution rapidement régressive mais on ne dispose d'aucun recul.

OBSERVATION N° 107

MAR... Noémie, 73 ans en 1977, est adressée pour anémie avec agglutinines froides et syndrome inflammatoire.

Antécédents et histoire de la maladie

Histoire rhumatismale imprécise dans l'enfance.

En juin 1977, céphalées temporales et artères temporales non battantes font prescrire un traitement anti inflammatoire et vasodilatateur : disparition des céphalées et réapparition du pouls temporal mais persistance d'une asthénie faisant découvrir une anémie (9,8 g d'Hb) avec agglutinines froides et syndrome inflammatoire biologique.

Entrée à E bis le 15 septembre 1971

- Examen clinique : ni ictère, ni hépatosplénomégalie, ni adénopathies, température à 38° avec petit syndrome bronchitique.

- Hémogramme : anémie (3.500.000 GR) hypochrome microcytaire (Hb : 8,7 g ; HCM : 24,8 pg ; CCHM : 31 % ; VGM : 78 μ^3). 8.100 leucocytes avec polynucléose (PN : 73 PE : 7 PB : 1 L : 11 M : 7). Plaquettes : 300.000.

- Myélogramme : moelle de densité correcte, sans érythroblastose (15 %). Pas d'anomalie en dehors d'une nette éosinophilie (8 à 10 %). Perls : fer extra érythroblastique correct (++) ; fer intraérythroblastique faible (20 à 40 % de sidéroblastes contenant de rares grains de fer).

- biopsie de moelle : hypersidérose macrophagique sans autre anomalie.
- Bilan d'hémolyse :
Pas d'hyperréticulocytose périphérique, ni hyperbilirubinémie indirecte.
Hyposidéremie : 25 % - Capacité totale de fixation : 300 %
R.G. normales.
TCDP positif (++) ; présence d'un revêtement globulaire de type C' et probablement $\chi_M C'$ (TCD positif avec le réactif anti C' (++) , négatif avec l'anti χ_G).
Présence d'agglutinines froides : auto globules : 1/256 ;
auto globules papainés : 1/4.000 ; iso globules : 1/128 ;
iso globules papainés : 1/4.000.
IAHP négative.
L'épreuve au radiochrome faite avant tout traitement montre l'absence d'hémolyse ($T \frac{1}{2} = 29 \text{ j}$).
L'épreuve au radiofer montre une érythropoïèse normale.
- Autres examens VS = 70 %
Electrophorèse : prot. tot. 64 %/o. Alb. : 40 % α_1 : 8 % α_2 : 18 %
 β : 12 % γ : 22 %
Elévation polyclonale des immunoglobulines, à l'immunoélectrophorèse.
Recherche d'ACAN, de cellules LE, d'anticorps antimuscle lisse et anti mitochondrie, négative. Latex Waaler Rose négatif.
Sérologies des virus pneumotropes, de la MNI, de la syphilis négatives.
Weber négatif.

Evolution et traitement

La malade est transfusée : 4 flacons de GR chauffés entre le 16 septembre et le 8 octobre.

Une corticothérapie est débutée le 3 novembre 1977 (30 Mg de SOLUPRED puis doses dégressives) et est poursuivie actuellement.

Correction de l'anémie au bout d'un mois. Disparition des agglutinines froides en décembre. Persistance du revêtement globulaire $\chi_M C'$.

Conclusion

Anémie de type inflammatoire, avec auto anticorps $\chi_M + C'$ et agglutinines froides mais sans hémolyse.

Corticothérapie à titre anti inflammatoire.

Correction de l'anémie.

Disparition des agglutinines froides, mais persistance du revêtement globulaire $\chi_M C'$ après 7 mois de corticothérapie.

Etude des Observations

Avant d'envisager les aspects évolutifs de ces 107 A.H.A.A., nous étudierons leurs caractéristiques étiologiques, cliniques et biologiques.

CARACTERISTIQUES ETIOLOGIQUES

1. Age et sexe (voir histogramme n° 1 et 2).

Les 107 observations se répartissent en 64 femmes (59,8 %) et 43 hommes (40,2 %). Il existe donc une prédominance féminine que l'on retrouve habituellement dans la littérature.

La répartition de l'âge des malades se fait entre la 2^e et la 9^e décennie. Nous n'avons relevé aucun cas dans la première décennie et cela tient au recrutement qui est celui d'un service d'hématologie non pédiatrique. Nous ne retrouvons donc pas le pic de fréquence classique des premières années de la vie. Nous retrouvons, par contre, le pic de l'âge adulte qui, dans cette étude, est situé entre 60 et 70 ans (7^e décennie). Ce pic peut s'expliquer par la grande fréquence des maladies lymphoprolifératives à cet âge mais aussi par une recrudescence des formes idiopathiques.

La moyenne d'âge globale est de 57 ans $\frac{1}{2}$. 73 % des malades ont plus de 50 ans.

L'étude de l'âge en fonction du sexe montre que jusqu'à 70 ans, et dans chaque décennie, la maladie est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme. Ce n'est qu'après 70 ans que la prédominance féminine devient écrasante (28 femmes pour 4 hommes).

Ceci peut s'expliquer en partie par la longévité plus grande des femmes.

La moyenne d'âge des hommes (50 ans) est bien inférieure à celle des femmes (62 ans).

2. Facteur familial

Le caractère familial de la maladie a été noté dans une seule observation (n° 1). Nous y avons trouvé la même association pathologique (AHAA et L.L.C.) chez notre jeune malade (28 ans) et chez sa soeur.

3. Circonstances étiologiques (cft histogramme n° 1)

L'AHAA reste idiopathique dans 44 observations (41,2 %). Un facteur étiologique a été retrouvé dans 63 observations (58,8 %). Ces 63 circonstances étiologiques se répartissent de la façon suivante :

- maladies lymphoprolifératives : 30 observations (28 %)

- . leucémie lymphoïde chronique 13 observations (12 %)
- . maladie de Waldenström 5 observations (4,6 %)
- . moelle lymphoïde 1 observation
- . lymphome non hodgkinien 9 observations (8,4 %)
- . lymphome hodgkinien 1 observation
- . plasmocytome 1 observation

- maladie des agglutinines froides : 2 observations

- maladies infectieuses : 9 observations (8,4 %)

- . Mononucléose infectieuse 1 observation
- . Hépatite virale 1 observation
- . Virose respiratoire 3 observations
- . Rickettsiose 2 observations
- . Syphilis sérologique 2 observations

- lymphadénies non étiquetées : 2 observations

- . Elles peuvent correspondre soit à une lymphopathie, soit à une maladie infectieuse.

- autres affections avec relation causale classiquement admise :

- . lupus érythémateux disséminé 5 observations
- . prise d'alpha méthyl dopa 3 observations

- associations pathologiques avec relation causale discutable :

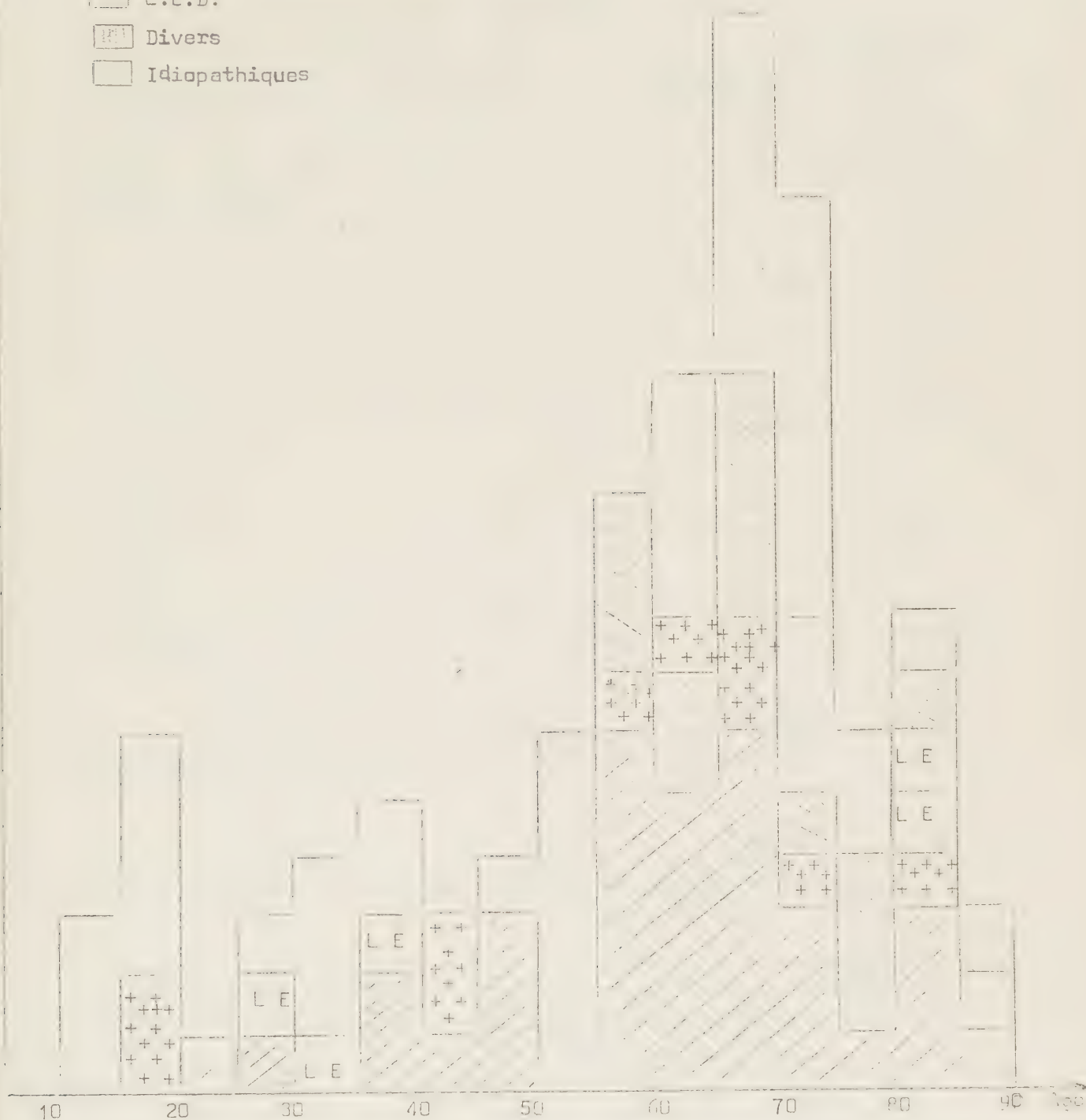
- . maladies myéloprolifératives 2 observations
(splénomégalie myéloïde avec myélofibrose)
- . cancers 6 observations
(bronche, estomac, rectum, vessie, vésicule, parotide)
- . rectocolite hémorragique 2 observations
- . cirrhose du foie 2 observations

re
cas

-  Hémopathies
-  Infections et lymphadernies
-  L.E.D.
-  Divers
-  Idiopathiques

Histogramme n° 1

Âge et étiologie
des 107 AHAA

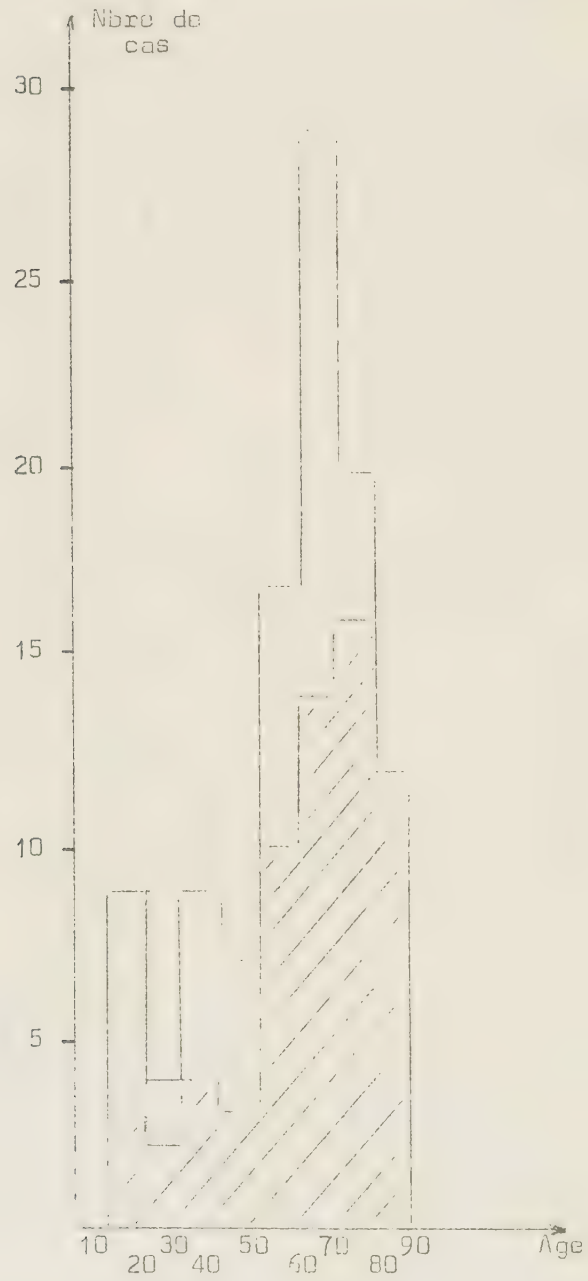


1 cm : un carré de 1 cm de côté
représente un malade

Histogramme n° 2

Age et Sexe

Hommes
Femmes



Ces données appellent quelques commentaires :

* Dans 11 de ces 63 observations, l'anémie hémolytique parut idiopathique lors du bilan initial et le facteur étiologique ne s'est révélé que plus tard, dans un délai variant de quelques mois à 15 ans (obs. n° 22). Ces affections à révélation tardive étaient tantôt un lymphome (7 cas), tantôt un cancer (3 cas), tantôt un lupus (1 cas). En ce qui concerne ces lymphomes et ces cancers, la relation causale avec l'AHAH peut être discutée. Il ne s'agit peut-être que de simples coïncidences ou d'un terrain commun favorable au développement des deux maladies.

* Nous avons individualisé la maladie des agglutinines froides dans une catégorie étiologique particulière :

- parce qu'elle est définie cliniquement par le rôle du froid qui est souvent à l'origine des troubles vasomoteurs des extrémités type syndrome de Raynaud (constatés dans nos 2 observations) et qui déclenche plus rarement des accès hémolytiques intravasculaires avec hémoglobinurie ;
- parce qu'elle est définie biologiquement par un taux d'agglutinines froides élevé (constaté dans nos 2 observations) et de spécificité anti I ;
- parce que son évolution est parfois compliquée par l'apparition d'une infiltration lymphoïde médullaire (observation n° 62) avec ou sans macroglobulinémie, la faisant ressembler à une maladie de Waldenström.

Cependant, nous avons retenu le diagnostic de maladie des agglutinines froides en l'absence de tout autre facteur étiologique. C'est ainsi que l'observation n° 26 est classée lymphome et non pas maladie des agglutinines froides.

* Le diagnostic étiologique de virose respiratoire reste très hypothétique et ne repose guère que sur le contexte clinique.

* L'association A.H.A.A.-syphilis observée dans 2 cas (obs. n° 40 et 41) est particulière par l'absence d'hémolyses biphasiques de Donath Landsteiner. Mais le test de Nelson est positif dans les 2 cas.

* Enfin, nous mentionnerons l'association de plusieurs facteurs étiologiques possibles dans certaines observations :

- L.E.D. et kyste ovarien (obs. n° 42)
- tumeur parotidienne et kyste rénal (obs. n° 56)
- prise d'alphaméthildopa et kyste rénal (obs. n° 49)

CARACTERES CLINIQUES

1. Début

Le début de la maladie est variable :

- aigu ou subaigu dans 25 cas (23,3 %) : rarement l'hémolyse s'installe massive dans les 48 premières heures ; le plus souvent, l'anémie se fait jour dans les premières semaines de la maladie ;
- progressif dans 82 cas (76,7 %) : il est difficile de préciser le début exact des troubles. Le premier examen hématologique est entrepris après plusieurs mois d'asthénie progressive.

2. Signes cliniques

Pâleur, subictère, splénomégalie sont les manifestations objectives les plus communément retrouvées. Ainsi, l'ictère a été retrouvé dans 69 observations (64,4 %) et la splénomégalie dans 57 observations (53,2 %).

La splénomégalie est en général modérée ; les rates volumineuses entrent très souvent dans le cadre d'hémopathies malignes

Par ailleurs, l'examen retrouve parfois une hépatomégalie (20 observations), le plus souvent discrète (1 à 2 TD), plus volumineuse lors d'une hémopathie sous-jacente.

La constatation d'un fébricule vespéral est assez fréquente.

CARACTERES BIOLOGIQUES

1. Signes directs et indirects d'hémolyse

- L'anémie

Elle existe dans toutes les observations, sauf dans le cas HOF (n° 44) où l'anticorps érythrocytaire ne s'accompagne pas d'anémie.

Son intensité est variable, souvent assez importante :

- GR inférieurs à 1 million dans 5 observations (4,6 %)
- GR inférieurs à 2 millions dans 50 observations (46,7 %)
- GR inférieurs à 3 millions dans 96 observations (89,7 %)
- GR supérieurs à 3 millions dans 11 observations (10,3 %)

Elle est toujours normochrome, sauf dans l'observation n° 107 où l'anémie est hypochrome.

Elle est normocytaire dans la majeure partie des cas (67 observations), macrocytaire dans un nombre non négligeable d'observations (38). Elle est microcytaire dans l'observation n° 107.

- L'érythroblastose médullaire

Le myélogramme a été pratiqué dans 100 observations. La réaction érythroblastique est retrouvée 87 fois (87 %). Elle manque dans les autres cas. Cette carence s'explique de différentes manières :

- . envahissement lymphoïde médullaire au cours de certaines lymphopathies (9 cas) ;
- . myélofibrose débutante dans l'observation ROC.. (n° 55) ;
- . myélofibrose par myélite dans le cadre d'un LED (observation n° 42).

A noter qu'une réaction érythroblastique mixte, médullaire et splénique existe dans deux cas de splénomégalie myéloïde avec myélofibrose.

Nous n'avons pas observé de crises aplasiantes érythroblastopéniques telles que l'on peut en observer dans la maladie de Minkowsky-Chauffard et qui restent exceptionnelles dans les AHAA.

- La réticulocytose sanguine

L'élévation du taux des réticulocytes témoigne de la régénération médullaire (sa persistance est un bon argument en faveur de la poursuite de l'hémolyse).

La numération des réticulocytes a été faite dans 92 cas ; son élévation a été notée dans 66 observations (71 %). Dans les autres cas, leur taux est tantôt normal, tantôt bas, correspondant alors à l'absence de réaction érythroblastique notée plus haut.

- L'hyperbilirubinémie

Elle a été notée dans 75 observations (70 %). Il s'agit pratiquement toujours d'une hyperbilirubinémie indirecte, rarement d'une hyperbilirubinémie à prédominance indirecte.

- Le dosage de l'haptoglobine, la recherche d'urobilinurie, d'hémoglobinurie, de stercobilinogène ont été très rarement faits.

- Les résistances globulaires (R.G.)

La fragilité globulaire reste inconstante puisqu'elle n'est notée que dans 43 observations (40 %).

Il s'agit d'une fragilité globulaire ostomique et mécanique, la fragilité mécanique étant un peu plus fréquente.

- Le test de Coombs direct (T.C.D.)

Il a été trouvé positif dans le bilan d'hémolyse initial dans 103 observations sur 107.

Dans les 4 autres observations, la positivation ne s'est faite que plus tard (délai de 2 à 8 mois).

Dans l'observation MAN.. (n° 91), le TCD est négatif à la phase initiale, alors que le tableau clinique, les examens biologiques et isotopiques prouvent l'hémolyse ; seule la méthode de traitement des hématies au polybrène met en évidence un anticorps. Curieusement, la positivation du TCD a lieu 8 mois plus tard, dans les suites immédiates de la splénectomie (revêtement mixte χ_G C').

Dans l'observation FAV.. (n° 34), ce phénomène de positivation du TCD immédiatement après splénectomie est retrouvé ; dans ce cas, c'est un revêtement non χ_G qui apparaît. On retrouve un fait similaire dans l'observation DIS.. (n° 2) ; le revêtement qui était de type χ_G avant la splénectomie devient mixte après celle-ci.

A noter que dans ces 3 cas, l'apparition des anticorps après splénectomie s'accompagne d'une quasi disparition de l'hémolyse.

Au total, ce TCD a mis en évidence :

- un revêtement globulaire de type χ_G pur dans 46 observations ;
- un revêtement globulaire de type non χ_G dans 26 observations ;
- un revêtement globulaire mixte dans 35 observations.

L'anticorps χ_G a donc été retrouvé dans 81 cas (75 %) et le complément C' dans 61 cas (57 %).

- Isoagglutination à 37° des hématies traitées par une enzyme (IAHE) ou par papaïne (IAHP)

Elle met en évidence un anticorps chaud incomplet (donc χ_G) libre dans le sérum.

Cette recherche a été positive dans 33 cas sur 81 (somme des χ_G et des mixtes), soit dans 40 % des cas où un auto-anticorps χ_G était fixé sur les GR.

En général, ces anticorps sériques disparaissent très rapidement sous traitement.

Tableau n° 1 : Etiologie et classe immunologique

	Total	G	Non G	Mixte	N° observat.
<u>LYMPHOPATHIES</u>	30	7	9	14	1 à 30
- L.L.C.	13	3	0	10	1 à 13
- Mçelle lymphoïde	1	0	1	0	14
- Waldenström	5	1	2	2	15 à 19
- Hodgkin	1	1	0	0	20
- Lymphomes non hodgkiniens	9	1	6	2	21 à 29
- Plasmocytome	1	1	0	0	30
MALADIE DES AGGLUTININES Froides	2	0	2	0	62 et 63
<u>MALADIES INFECTIEUSES</u>	9	1	4	4	33 à 41
- M N I	1	0	0	1	33
- Hépatite	1	0	0	1	34
- Autres virôses	3	1	2	0	37 à 39
Rickettsioses	2	0	1	1	35-36
- Syphilis sérolo- giques	2	0	1	1	40-41
LYMPHADENIES NON ETIQUETÉES	2	1	0	1	31 - 32
<u>AFFECTIONS DIVERSES</u>					
- L.E.D.	5	1	2	2	42 à 46
- R C H	2	1	0	1	50-51
- α méthyl dopa	3	3	0	0	47 à 49
- Cancers	6	2	2	2	54 à 59
- Affections myéloïdes	2	0	1	1	52-53
- Cirrhose	2	2	0	0	60-61
<u>IDIOPATHIQUES</u>	44	28	6	10	64 à 107

- auto agglutination à froid (4°) (A.A.F.)

Elle met en évidence les anticorps froids, complets (Ig M) libres dans le sérum qui, à basse température, viennent se fixer sur les GR.

Elle a été positive dans 17 cas (27 % des cas où un anticorps non γ_G était fixé sur les GR).

Un titre d'agglutinines froides supérieur à 1/32 a été mis en évidence dans 10 observations.

- les autres tests

Les tests métaboliques, l'électrophorèse de l'hémoglobine ont toujours été négatifs.

Le test de Kleihauer a parfois été trouvé positif.

- les épreuves isotopiques

L'épreuve au radiochrome a été effectuée dans 28 observations. Ces épreuves ont souvent été pratiquées après plusieurs semaines de corticothérapie.

L'intensité de l'hémolyse est variable :

- $\frac{1}{2}$ vie des GR inférieure ou égale à 8 jours : 14 observations
- $\frac{1}{2}$ vie des GR comprise entre 8 et 15 jours : 12 observations
- $\frac{1}{2}$ vie des GR supérieure ou égale à 15 jours : 12 observations

Les comptages externes, pratiqués dans 33 cas, ont montré :

- une séquestration splénique prédominante dans 21 cas ;
- une séquestration mixte, hépatosplénique dans 12 cas.

2. Autres données biologiques

- les globules blancs

Une hyperleucocytose supérieure à 20.000 avec formule lymphocytaire a été observée dans 14 cas. Il s'agissait dans 12 cas d'une LLC, dans 1 cas d'une AHAA idiopathique et dans 1 cas d'une AHAA précédant un cancer. Une hyperleucocytose modérée (entre 10.000 et 20.000 GB) a été observée dans 20 cas. La formule montrait le plus souvent une polynucléose (13 cas), rarement une lymphocytose (3 cas) ; elle était normale dans 4 cas. Du point de vue étiologique, il s'agissait le plus souvent de formes idiopathiques (13 cas) ou de causes variées (infectieuses, tumorales, LED).

Une leucopénie a été notée dans 10 observations. Dans 7 cas, il s'agit de leucopénies à moelle riche ; elle est alors parfois associée à une thrombopénie (4 cas) réalisant un tableau de pancytopenie à moelle riche qui peut être due à une destruction périphérique, par anticorps, des 3 lignées, ou à un hypersplénisme.

Dans les 3 autres cas de leucopénie, un défaut de maturation granuleuse est signalé sur le myélogramme.

Tantôt, cette leucopénie disparaît avec l'anémie, tantôt elle persiste après la correction de l'anémie. Dans 3 cas, elle s'est accompagnée de complications infectieuses qui ont entraîné le décès dans 2 cas. Aucune corrélation étiologique intéressante n'a été notée.

- les plaquettes

Une hyperthrombocytose modérée a été retrouvée dans 4 cas (nombre de plaquettes compris entre 500.000 et 900.000). L'une de ces malades est décédée d'une embolie pulmonaire post-opératoire mais on ne sait si l'hyperthrombocytose existait toujours au moment du décès.

L'association AHAA-thrombopénie est plus fréquente. Nous l'avons retrouvée dans 26 observations (24 % des cas). Son importance est variable :

- thrombopénie mineure (entre 100 et 130.000 pl.) : 6 observations
- thrombopénie modérée (entre 50 et 100.000 pl.) : 9 observations
- thrombopénie majeure (moins de 50.000 pl.) : 11 observations

Un anticorps antiplaquette a été mis en évidence par la méthode à la sérotonine marquée dans 5 observations. Ces thrombopénies s'observent dans le cadre :

- d'une lymphopathie : 7 observations (dont 3 avec anticorps anti plaquettes)
- d'un L.E.D. : 3 observations (dont 1 avec anticorps anti plaquettes)
- d'un cancer : 3 observations
- d'une maladie infectieuse : 3 observations
- d'une rectocolite hémorragique : 1 observation
- d'une cirrhose : 1 observation
- d'une splénomégalie myéloïde avec myélofibrose : 1 observation avec anticorps anti plaquettes
- d'une AHAA idiopathique : 7 observations.

Dans 2 cas, la thrombopénie absente au début de l'anémie intervient à la phase terminale de la maladie, dans le cadre d'une pancytopenie à moelle riche. Dans les 24 autres cas, la thrombopénie

est initiale et évolue variablement :

- disparition ou quasi disparition dans 17 cas ;
- persistance dans 6 cas ;
- évolution inconnue dans 1 cas.

Dans 2 observations, la thrombopénie est probablement responsable du décès (purpura généralisé - hémorragie méningée).

- le myélogramme

En dehors des lymphopathies, une infiltration lymphoïde médullaire modérée est parfois retrouvée. Dans 10 observations, elle atteignait 15 à 20 %.

- les protéines sériques

L'électrophorèse des protéines pratiquée dans 95 observations a montré :

- une hypergammaglobulinémie dans 35 cas (37 %). Elle est le plus souvent modérée et polyclonale (30 cas), parfois monoclonale (5 macroglobulinémies) ;
- une hypogammaglobulinémie dans 3 cas (dont 2 L.L.C.).

- autres examens

On a pu constater la présence d'autres anticorps, traduisant également des troubles immunitaires :

- anticorps antinucléaires (ACAN) : 12 examens positifs sur 50 (dont 5 L.E.D.) ;
- anticorps anti muscle lisses
- anticorps anti thyroïdiens
- anticorps australia.

Il en est de même pour les sérologies syphilitiques faussement positives avec test de Nelson négatif (5 cas sur 50 sérologies retrouvées).

ASPECTS THERAPEUTIQUES

Cette étude portera sur 101 des 107 dossiers, l'évolution des 6 autres étant inconnue ou perturbée par un facteur intercurrent (auto-anticorps sans hémolyse mais avec anémie de type inflammatoire dans l'observation MAR.. n° 107).

6 malades n'ont pas été traités (1 un porteur d'une AHAA type γ G, les 5 autres porteurs d'une AHAA type non γ G). Les 95 autres malades ont tous été soumis à une corticothérapie. Les doses d'attaque varient entre 0,5 et 2 mg/kg/24 h. de deltacortisone (soit 30 à 120 mg/24 h chez l'adulte). La bétaméthasone a été très rarement utilisée.

La durée du traitement d'attaque varie avec la dose d'attaque de corticoïdes. On peut ainsi individualiser 2 schémas thérapeutiques extrêmes, avec tout un éventail de possibilités entre ces 2 extrêmes :

1. fortes doses d'attaque (1,5 à 2 Mg/kg) pendant 2 à 3 semaines puis doses dégressives sur plusieurs mois.
2. doses d'attaque moindres (0,5 à 1 Mg/kg) pendant 1 à 3 mois, puis doses dégressives sur plusieurs mois.

Le premier schéma a été le plus souvent utilisé. La durée totale de la corticothérapie varie de 1 mois à 5 ans.

La corticothérapie a été utilisée seule dans 52 observations. Elle a été associée :

- à l'ACTH dans 8 observations ;
- à un immunodépresseur dans 28 observations (Chlorambucil : 2 à 6 Mg/24 h ou Azathioprine : 50 à 150 Mg/24 h) ;
- à ces 2 médicaments dans 7 observations.

Ces associations ont été pratiquées tantôt d'emblée, tantôt devant l'inefficacité de la première médication utilisée, tantôt simultanément, tantôt consécutivement.

Une splénectomie a été pratiquée dans 10 observations :

- pour des raisons diagnostiques dans 1 cas (persistance d'une très grosse rate malgré la disparition de l'anémie) ;
- pour des raisons thérapeutiques dans 9 cas (résistance aux traitements institués, rechutes fréquentes, thrombopénie auto immune majeure).

Des plasmaphérèses ont été pratiquées chez 2 malades, porteurs de macroglobulinémie ; leur efficacité a été déterminante chez l'une d'entre elles (obs. n° 18).

Enfin, le traitement étiologique est toujours indispensable lorsqu'il est possible :

- arrêt d'un traitement par l'alphaméthylidopa ;
- traitement d'un lymphome ;
- exérèse d'un kyste ovarien...

ASPECTS EVOLUTIFS

Etant donné que l'avenir du malade est plus souvent lié aux différents facteurs étiologiques qu'à l'anémie elle-même et que la relation de l'anémie hémolytique avec certaines affections de déclaration tardive n'est pas prouvée, il nous a paru indispensable de différencier le devenir de l'anémie et le devenir du malade.

Ceci nous conduit à envisager 2 grands groupes :

- les anémies à évolution favorable ;
- les anémies à évolution défavorable.

Pour chacun de ces groupes, nous envisagerons le devenir du malade après avoir décrit le devenir de l'anémie.

I. LES ANEMIES A EVOLUTION FAVORABLE (62 observations)

Plusieurs formes évolutives peuvent être individualisées :

1. La forme rapidement résolutive (29 observations)

Sous l'effet du traitement, l'anémie et les stigmates d'hémolyse disparaissent rapidement. On n'observe aucune rechute. Le délai entre le début du traitement et la disparition définitive de l'anémie est inférieur à 6 mois.

29 observations entrent dans cette catégorie. Pour 23 d'entre elles, la disparition de l'anémie a eu lieu en moins de 3 mois.

La disparition des anticorps a été notée dans 15 observations. Dans 5 autres observations, la persistance prolongée de l'anticorps a été constatée (de 2 ans $\frac{1}{2}$ à 7 ans). Dans les autres cas, les contrôles immunologiques n'ont été refaits que pendant les premiers mois d'évolution et montraient la persistance de l'anticorps.

2. Formes rapidement résolutive avec rechute et évolution finalement favorable (28 observations)

L'évolution se fait d'abord comme dans la première catégorie mais une rechute survient.

Ces rechutes peuvent survenir dans 2 circonstances distinctes :

La première circonstance (19 cas) est de loin la plus fréquente : la rechute est attribuable à ce qui peut être considéré comme une faute thérapeutique : arrêt intempestif du traitement, doses trop rapidement dégressives, traitement trop court (inférieur à 3 mois), doses de corticoïdes initiales trop faibles, ou parfois absence de traitement étiologique (par exemple, poursuite d'un traitement par l'alphaméthyl dopa). Dans ce cas, la rechute est le plus souvent précoce ; elle peut survenir alors que l'on avait noté la disparition de l'anticorps érythrocytaire. La reprise de la corticothérapie à des doses mineures (0,5 à 1 Mg/kg) suffit à obtenir une guérison rapide.

Il est donc probable que ces malades traités avec un peu plus de rigueur auraient fait partie de la première catégorie. Il faut cependant noter que certains malades de la première catégorie, soumis à ce que nous avons appelé arbitrairement des fautes thérapeutiques, n'ont jamais rechuté.

Dans la deuxième circonstance (9 cas), les rechutes semblent dues à une évolutivité particulière de la maladie. On ne retrouve pas de facteur causal. Il ne s'agit plus d'un incident unique, mais d'accidents répétés au cours de l'évolution. Comme dans le cas précédent, il n'est pas rare que la rechute survienne alors que la disparition de l'anticorps avait laissé espérer une guérison. Le délai entre la correction de l'anémie et la rechute peut atteindre 1 an, mais il est le plus souvent de l'ordre de 6 mois. La rechute a souvent lieu alors que le malade est encore sous traitement. L'augmentation des doses de corticoïdes permet le plus souvent une nouvelle rémission ou la guérison définitive de l'anémie. Les rechutes ont alors seulement allongé l'évolution sans grever le pronostic.

Dans les 28 observations qui entrent dans cette 2^e catégorie, la guérison a été obtenue dans des délais :

- inférieurs à 6 mois dans 8 observations ;
- de 6 mois à 2 ans dans 14 observations ;
- supérieurs à 2 ans dans 6 observations.

La disparition de l'anticorps a été notée dans 11 observations. Dans 6 observations, la persistance prolongée de l'anticorps a été constatée (de 4 à 14 ans). Dans les 11 autres cas, les contrôles immunologiques faits seulement dans les premiers mois d'évolution montraient la persistance des anticorps.

3. formes prolongées sans rechutes (5 observations)

Malgré le traitement bien conduit, l'anémie persiste plus de 6 mois mais finit par guérir.

Les transfusions répétées, parfois très nombreuses, et la corticothérapie permettent d'attendre le jour où, fait inexpliqué, l'hémolyse s'atténue et cesse.

5 observations entrent dans cette catégorie. Les délais de survenue de la guérison ont été :

- compris entre 6 mois et 2 ans : 4 observations
- supérieurs à 2 ans : 1 observation

La disparition de l'anticorps a été notée dans 4 cas. Sa persistance au bout de 3 ans a été constatée dans le dernier cas.

4. Au total

- l'évolution favorable de l'anémie a été obtenue dans 62 observations (61,8 % des cas), dans des délais variables :
 - . moins de 6 mois : 37 cas (60 % des guérisons)
 - . 6 mois à 2 ans : 18 cas
 - . plus de 2 ans : 7 cas
- répartition étiologique de ces 62 observations :
 - . formes idiopathiques : 31 cas (70 % des idiopathiques)
 - . maladies lymphoprolifératives : 13 cas (43 % des maladies lymphoprolifératives)
 - 4 L.L.C.
 - 7 lymphomes
 - 1 plasmocytome
 - . maladies infectieuses : 5 cas
 - 3 viroses
 - 2 syphilis sérologiques
 - . lupus érythémateux disséminé : 4 cas
 - . cancers : 4 cas
 - . prise d'alphaméthyl dopa : 3 cas
 - . rectocolite hémorragique : 1 cas
 - . splénomégalie myéloïde : 1 cas

- répartition immunologique :

- . χ_G : 33 cas (73 % des χ_G)
- . non χ_G : 12 cas (51 % des non χ_G)
- . mixte : 17 cas (51,5 % des mixtes)

- la disparition de l'anticorps a été notée dans 30 observations, soit 71 % des malades guéris et soumis à des contrôles immunologiques au-delà de 30 mois d'évolution

- . disparition du χ_G dans 14 cas ;
- . disparition du non χ_G dans 10 cas ;
- . disparition du revêtement mixte dans 6 cas.

La persistance prolongée de l'anticorps a été constatée dans 12 observations (persistance de 2 ans $\frac{1}{2}$ à 14 ans), soit 29 % des malades guéris et soumis à des contrôles au-delà du 30e mois.

5. Devenir de ces malades

- Parmi les 62 malades dont l'anémie a évolué favorablement, 19 sont décédés :

Les causes sont variées :

- . maladies lymphoprolifératives : 9 cas
- . cancers : 3 cas
- . cause neurologique, type accident vasculaire : 2 cas
- . cause inconnue : 4 cas
- . insuffisance respiratoire chronique (donc sans rapport avec l'AHAA) : 1 cas

Les délais entre la correction de l'anémie et le décès s'établissent comme suit :

- . inférieurs à 1 an : 2 observations
- . 1 à 3 ans : 8 observations
- . 3 à 5 ans : 5 observations
- . plus de 5 ans : 4 observations

- Parmi les 43 malades dont nous n'avons pas appris le décès, certains ont été revus récemment, d'autres ont été perdus de vue. Pour 36 d'entre eux, on dispose d'un recul supérieur à 1 an par rapport à la disparition de l'anémie.

II. LES ANEMIES A EVOLUTION DEFAVORABLE (35 observations)

Nous avons, là aussi, individualisé 2 formes évolutives :

1. Formes persistantes avec rémissions toujours suivies de rechutes (11 observations)

Ces formes n'ont été observées que dans les groupes des AHAA mixtes (9 cas) et non X (2 cas).

Le traitement permet d'obtenir de très longues rémissions ; leur durée varie de quelques mois à plusieurs années. Elles sont tantôt partielles avec persistance de l'un ou des deux anticorps, tantôt complètes avec négativation du T.C.D.

Ainsi ont été obtenues :

- une rémission totale de 14 mois dans l'observation n° 15
- une rémission totale de 2 ans $\frac{1}{2}$ puis de 7 ans dans l'observation n° 3
- une rémission totale de 2 ans dans l'observation n° 87
- des rémissions partielles de 3 à 5 ans dans les observations n° 2, 33 et 34.

Au total, 11 observations entrent dans cette catégorie. Parmi elles, on note 7 décès. Pour les 4 autres malades, l'anémie est toujours en cours d'évolution ; ils évoluent respectivement depuis 2 ans, 5 ans, 7 ans et 8 ans.

2. formes persistantes (23 observations)

L'anémie n'a jamais complètement été corrigée. Seule une amélioration a été obtenue. Des poussées de déglobulisation surviennent sur ce fond anémique.

28 observations entrent dans cette catégorie. 24 de ces malades sont décédés, dont 10 très précocement (dans les 6 premiers mois).

Les 4 autres malades ont été perdus de vue, anémiques, après 10 mois, 1 an, 2 ans $\frac{1}{2}$ et 6 ans d'évolution.

3. Au total

Dans 39 observations (37,6 %), l'évolution de l'anémie n'a pas été favorable.

- Etiologies de ces 39 AHAA :

- maladies lymphoréticuloprolifératives : 17 cas sur 30
- idiopathiques : 10 cas sur 44
- maladies infectieuses : 3 cas sur 9

- . lymphadénies non étiquetées : 2 cas
- . cancers : 2 cas
- . cirrhoses : 2 cas
- . maladies des agglutinines froides : 2 cas
- . L.E.D. : 1 cas.

- répartition immunologique :

- . χ_{G} : 12 cas sur 46 (26 %)
- . non χ_{G} : 11 cas sur 26 (38,5 %)
- . mixte : 16 cas sur 35 (45,5 %)

4. Devenir des malades :

- 31 malades sur 39 sont décédés.

Les causes sont variées :

- . complications d'une maladie lymphoréticuloproliférative : 10 cas
- . cancer : 2 cas
- . insuffisance hépatique aiguë : 2 cas
- . anémie sur terrain fragilisé : 4 cas
- . pancytopénie à moelle riche : 2 cas
- . cause neurologique : 3 cas
- . inconnue : 5 cas
- . sans rapport avec la maladie : 2 cas
- . embolie pulmonaire post-opératoire : 1 cas

Les délais de survenue du décès par rapport au début de l'anémie sont les suivants :

- . inférieurs à 1 an : 14 cas (dont 11 dans les 6 premiers mois)
- . 1 an à 3 ans : 8 cas
- . 3 ans à 5 ans : 4 cas
- . 5 ans et au-delà : 5 cas

- Les 8 malades dont nous n'avons pas aperçu le décès sont toujours anémiques ou ont été perdus de vue anémiques après 1 an à 6 ans d'évolution.

III. EVOLUTION D'ENSEMBLE

Parmi les 101 malades atteints d'une AHAA dont l'évolution a été suivie :

- 43 ont évolué favorablement (recul supérieur à 1 an pour 36 d'entre eux ;
- 8 restent en cours d'évolution ;
- 50 sont décédés, dont 20 après disparition de leur anémie.

Ces décès font intervenir l'affection étiologique dans 26 cas :

- maladie lymphoréticuloproliférative : 19 cas
- cancers : 5 cas
- insuffisance hépatocellulaire aiguë : 2 cas

La cause est autre dans 24 cas :

- accident neurologique : 5 cas
- anémie aiguë sur terrain fragilisé : 4 cas
- pancytopénie : 2 cas
- embolie pulmonaire post opératoire : 1 cas
- cause inconnue : 9 cas
- sans rapport avec la maladie hémolytique : 3 cas

Les délais de survenue par rapport au début de l'anémie sont :

- inférieurs à 1 an dans 17 cas
- 1 an à 3 ans dans 14 cas
- 3 ans à 5 ans dans 7 cas
- supérieurs à 5 ans dans 12 cas
(cft courbe de survie).

IV. COMPLICATIONS INTERCURRENTES

1. La lithiase vésiculaire

8 malades (7 femmes et 1 homme) ont dû être cholécystectomisés pendant l'évolution de leur AHAA.

L'examen du calcul nous est rarement connu ; dans les cas où il l'est, il ne s'agit pas d'une lithiase pigmentaire. La grande fréquence de la lithiase vésiculaire dans la population générale ne nous permet guère de tirer de conclusion.

Cependant, 2 faits attirent l'attention :

- l'une de ces lithiases survient chez une enfant de 12 ans ;
- deux des lithiases se compliquent de néoplasme sur vésicule lithiasique, affection beaucoup plus rare que la lithiase elle-même.

2. Les complications neurologiques

Nous avons constaté que 5 décès sur 50 ont une cause neurologique.

Dans 3 cas, le tableau clinique est évocateur d'accident vasculaire : hémiplégie d'installation brutale suivie de coma (obs. 102, 75, 12). L'E.E.G. pratiqué dans 2 cas n'a pas montré de signes de localisation.

Dans le 4e cas (obs. n° 86), le coma est précédé de paralysie des Ve, VIIe, IXe paires crâniennes.

Dans le 5e cas (obs. n° 9), il n'est fait mention que d'un tableau d'"œdème cérébral".

A ces 5 observations il faut ajouter :

- l'observation THO.. (n° 22) : tableau "d'hémorragie méningée" ;
- l'observation CHAN.. (n° 62) : syndrome cérébelleux régressif ;
- l'observation HOF.. (n° 44) : monoparésie du bras droit avec aphasie suivie, 2 mois plus tard, d'une hémiparésie droite avec aphasie et hémianopsie latérale homonyme. Chaque fois, l'épisode s'installe brutalement et régresse en quelques heures.

Chaque fois, on est frappé par l'âge relativement jeune de ces malades (34 ans, 53 ans, 60 ans...) et l'absence de terrain vasculaire connu.

Dans les 4 premiers cas, il s'agit d'AHAA type χ G ; dans les 2 cas suivants, de type mixte et dans les 2 derniers cas, de type non χ G.

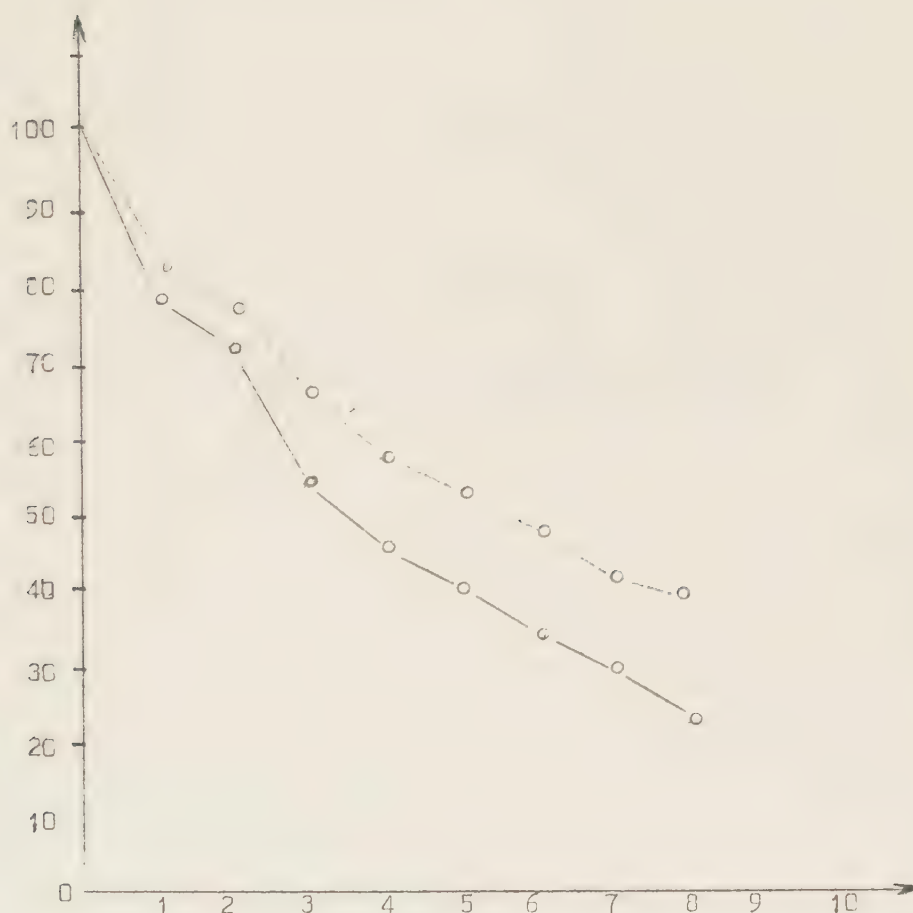
Existe-t-il un rapport avec l'hémolyse ? Dans quelques observations de la littérature, des tableaux de "sclérose combinée" régressant avec la poussée hémolytique ont été décrits. Nos observations sont différentes et le lien avec l'hémolyse n'y est pas si évident.

3. Les complications iatrogènes

Elles sont variées :

- ostéoporose vertébrale chez la femme avec tassements multiples parfois très invalidants : 6 observations ;
- aspect cushingoïde majeur dans 2 observations ;
- diabète cortisonique dans 3 observations ;
- complications infectieuses dans 3 observations auxquelles il faut ajouter les observations de lymphopathies où les complications infectieuses inhérentes sont également favorisées par corticoïdes et immunodépresseurs. A noter particulièrement l'éclosion d'une tuberculose pulmonaire et osseuse dans l'observation FAR.. (n° 21) ;
- Syndrome confusionnel régressant à l'arrêt des corticoïdes dans 2 observations (n° 36 et 87).

- myopathies des ceintures ;
- leucothrombopénies régressives à l'arrêt des immunodépresseurs ;
- alloimmunisation rhésus consécutive à une erreur de groupage due aux auto anticorps, dans 2 observations ;
- hépatite post transfusionnelle dans 1 observation.



Courbe de survie

Courbe pessimiste (les malades perdus de vue sont considérés comme morts.)

Courbe optimiste (ils sont considérés comme vivants)

Etude en fonction de la
nature des anticorps

ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS GAMMA G

Dans la série de 107 malades, nous avons colligé 46 cas d'anémies hémolytiques à auto-anticorps γ G pur, soit 43 %.

I. CARACTERES DE CETTE POPULATION

1. Age et sexe

La répartition des malades se fait en 20 hommes (43,5 %) et 26 femmes (56,5 %), âgés de 11 à 88 ans.

La moyenne d'âge globale est de 55 ans. Celle des femmes est de 59 ans ; celle des hommes est de 50 ans.

Comme dans l'étude globale, on retrouve un pic de fréquence entre 60 et 70 ans et la prédominance féminine n'intervient qu'après 70 ans.

2. Etiologie présumée

Dans 28 observations (60,8 %), l'AHAA reste idiopathique. Dans les 18 autres cas, une affection causale ou associée a été retrouvée. Il s'agit :

- d'une maladie lymphoproliférative dans 7 cas (15 %) :
 - . 3 leucémies lymphoïdes chroniques
 - . 1 maladie de Waldenström
 - . 1 lymphome non hodgkinien
 - . 1 lymphome hodgkinien
 - . 1 plasmocytome récidivant
- d'un cancer dans 2 cas
- d'une affection virale dans 1 cas
- d'une lymphadénie non étiquetée dans 1 cas (maladie infectieuse ou lymphopathie ?)
- d'une autre affection dans 7 cas :
 - . 1 L.E.D.
 - . 1 rectocolite hémorragique
 - . 3 traitements par l'alphaméthylidopa
 - . 2 cirrhoses

3. Cliniquement

Le début de la maladie est aigu ou subaigu dans 10 observations (21,7 %). Il est progressif dans les 36 autres observations.

On retrouve un ictère ou un subictère dans 33 observations (71 %).

La splénomégalie, le plus souvent modérée, n'est retrouvée que dans 23 observations (50 %).

4. Biologiquement

- Les stigmates d'hémolyse

a) l'anémie

Elle est normocytaire dans 28 cas et macrocytaire dans 18 cas.

L'importance de l'anémie est variable :

- GR inférieurs à 1 million : 2 cas
- GR inférieurs à 2 millions : 21 cas (45 %)
- GR inférieurs à 3 millions : 43 cas
- GR supérieurs à 3 millions : 3 cas

b) l'érythroblastose médullaire

Elle est quasiment constante (39 cas sur 41 myélogrammes pratiqués). Elle est absente dans 2 cas de L.L.C. (envahissement lymphoïde majeur dans 1 cas ; moelle globalement pauvre sans anomalies qualitatives dans l'autre cas).

c) la réticulocytose

On a noté :

- une hyperréticulocytose sanguine dans 30 cas (65 %)
- des réticulocytes normaux dans 9 cas
- non évalués dans 7 cas.

d) l'hyperbilirubinémie indirecte

Elle a été notée dans 33 cas (superposables aux ictères), soit 71 % des cas.

e) la fragilité globulaire est notée dans 21 cas (45 %).

f) le test de Coombs direct

Il montre l'existence d'un revêtement globulaire de type γ G dans tous les cas ; cependant, dans l'observation n° 61, le premier test est négatif ; la positivation est constatée 3 mois plus tard.

- g) l'alloagglutination à 37° des hématies papainées ou traitées par enzymes met en évidence un anticorps sérique dans 18 cas sur 46 (39 %).

Celui-ci disparaît souvent très rapidement, sauf dans l'observation n° 47 où il persiste après la négativation du TCD.

h) l'épreuve isotopique au radiochrome

Elle a été pratiquée dans 14 cas. L'hémolyse était importante dans 8 cas (demi-vie des hématies comprise entre 5 et 8 jours) et plus modérée dans les 6 autres cas (demi-vie voisine de 15 jours). Les comptages externes pratiqués dans 11 cas montrent l'existence d'une séquestration splénique dans 9 cas et d'une séquestration mixte hépato-splénique dans 2 cas.

- Autres données biologiques

a) les globules blancs

Une hyperleucocytose a été notée dans 17 cas.

Dans 5 cas, le nombre de globules blancs était supérieur à 20.000 et la formule était franchement lymphocytaire. Il s'agissait de 3 AHAA entrant dans le cadre d'une L.L.C., d'une AHAA idiopathique et d'une AHAA précédant un cancer.

Dans les 12 autres cas, le nombre de globules blancs était compris entre 10 et 20.000. Il existait une polynucléose dans 8 cas, une formule lymphocytaire dans 1 cas et la formule était normale dans les 3 autres cas. Du point de vue étiologique, il s'agissait de 10 AHAA idiopathiques, d'une AHAA associée à une cirrhose, d'une AHAA secondaire à la prise d'alphaméthildopa.

Une leucopénie a été notée dans 3 observations. Dans 2 de ces observations, la leuconeutropénie s'accompagne d'une thrombopénie, réalisant un tableau de pancytopenie à moelle riche ; leucopénie et thrombopénie disparaissent sous corticothérapie. Dans le 3e cas (cirrhose), il existe aussi une thrombopénie très discrète et le myélogramme montre un défaut de maturation granuleuse.

b) les plaquettes

Une thrombopénie existait dans 12 observations. Dans 2 cas, il s'agissait d'une thrombopénie majeure. L'une était associée à une AHAA idiopathique, l'autre à une AHAA chez un cancéreux. Les deux ont régressé sous corticothérapie.

Dans 5 cas, il s'agissait d'une thrombopénie modérée (entre 50 et 100.000 plaquettes). Dans les 5 derniers cas, la thrombopénie était

mineure (entre 100 et 130.000 plaquettes).

Une hyperthrombocytose modérée (entre 500 et 800.000 plaquettes) a été notée dans 3 observations.

II. EVOLUTION

L'étude de l'évolution des AHAA de type χ G portera sur 45 des 46 observations colligées. Nous éliminons une forme idiopathique dont l'évolution n'est pas connue.

L'une de ces 45 malades (cirrhose) n'a pas été traitée.

Tous les autres ont été soumis à la corticothérapie parfois associée à d'autres médications :

- corticothérapie seule : 27 malades dont l'un a été splénectomisé ;
- corticoïdes + ACTH : 6 malades
- corticoïdes + immunodépresseurs : 7 malades
- corticoïdes + ACTH + immunodépresseurs : 4 malades dont l'un a été splénectomisé.

La durée de la corticothérapie est très variable : de 1 mois à 3 ans $\frac{1}{2}$. Une durée moyenne peut être évaluée à 10 mois. Il faut encore mentionner les traitements étiologiques parfois essentiels : arrêt d'un traitement à l'alphaméthyl dopa, exérèse d'un plasmocytome.

1. Evolution favorable de l'anémie hémolytique

- La disparition de l'anémie est notée dans 33 cas (73 %) qui se répartissent en :

- . 16 formes rapidement résolutive
- . 14 formes rapidement résolutive suivies de rechute ;
- . 3 formes prolongées sans rechute.

Les délais entre le début du traitement et la disparition définitive de l'anémie sont :

- . inférieurs à 6 mois dans 22 cas ;
- . compris entre 6 mois et 2 ans dans 9 cas ;
- . supérieurs à 2 ans dans 2 cas.

La disparition des anticorps a été constatée dans 15 cas. La persistance prolongée de ces anticorps a été notée dans 4 observations (persistance au bout de 2 ans $\frac{1}{2}$, 3 ans, 8 ans et 14 ans). Dans les autres observations, les contrôles immunologiques ont montré la persistance de l'anticorps, mais n'ont été pratiqués que dans les premiers mois de la maladie. Ces 33 anémies se répartissent en 23 formes idiopathiques et 10 secondaires.

- Parmi ces 33 malades dont l'anémie hémolytique a évolué favorablement, 6 sont décédés.

Les causes sont variables :

- . 1 maladie de Hodgkin survenant 5 ans après la guérison de l'anémie et la disparition de l'anticorps (obs. n° 20) ;
- . 1 cancer de la vessie survenant 18 mois après la guérison de l'anémie, avec disparition de l'anticorps (obs. n° 59) ;
- . 1 cancer bronchique connu au moment de l'anémie et entraînant le décès 9 mois plus tard ;
- . 2 décès de causes neurologiques type accident vasculaire, survenant 4 et 5 mois après la disparition de l'anémie (obs. n° 86 et n° 102) ;
- . 1 décès de cause inconnue (peut-être sans rapport avec l'anémie) survenant 2 ans après la disparition de l'anémie, 1 an après disparition de l'anticorps.

- Il reste donc 27 malades. Pour 23 d'entre eux, on dispose d'un recul supérieur à 1 an. Pour 11 d'entre eux, le recul est supérieur à 5 ans (recul supérieur ou égal à 10 ans dans 6 cas).

2. Evolution défavorable de l'anémie

Il en est ainsi dans 12 observations (27 %). Il s'agit de formes persistantes. Il n'y a jamais eu de rémissions durables (parfois disparition de l'anémie pendant quelques semaines et rechute rapide). L'anémie persiste au moment du décès ou lorsque le malade est perdu de vue. Ces 12 observations se répartissent en 4 formes idiopathiques et 8 secondaires.

- Parmi ces 12 malades, 10 sont décédés. Les délais entre le début de l'anémie et le décès étaient :

- . inférieurs à 6 mois dans 7 observations ;
- . compris entre 6 mois et 2 ans dans 3 observations.

Les causes du décès sont souvent en rapport avec l'affection étiologique :

- . complications infectieuses de 2 lymphopathies ;
- . rupture de rate dans le cadre d'un lymphome ;
- . insuffisance hépatocellulaire, l'une dans le cadre d'une cirrhose, l'autre dans le cadre d'une virose avec atteinte hépatique probable.

Les autres causes :

- . anémie aiguë sur terrain fragilisé (cirrhose) : 1 cas ;
- . cause neurologique, type accident vasculaire : 2 cas ;
- . cause inconnue : 2 cas.

.. Pour les 2 autres malades (obs. n° 67 et n° 72), ils ont été perdus de vue respectivement après 1 an et 10 mois d'évolution, avec une hémoglobine stabilisée entre 10 et 11 g.

3. Au total

L'étude de l'évolution de ces 45 AHAA type χ G donne les résultats globaux suivants :

- 16 décès dont 6 après guérison de l'anémie hémolytique ;
- 27 guérisons dont 23 avec recul supérieur à 1 an ;
- 2 malades perdus de vue anémiques.

Etude globale des 16 décès :

Ils concernent 4 malades atteints d'AHAA idiopathiques et 12 atteints d'AHAA secondaires.

Les causes du décès ne nous sont connues que dans 13 cas. Très souvent, la maladie causale est à l'origine du décès :

- maladies lymphoprolifératives : 4 fois
- cancers : 2 fois
- atteintes hépatiques : 2 fois

On ne retrouve le rôle direct de l'hémolyse que dans une observation.

Enfin, dans 4 cas, la cause du décès est neurologique.

Les délais de survenue du décès sont les suivants :

- moins de 6 mois : 7 observations
- 6 mois à 2 ans : 4 observations
- plus de 2 ans : 5 observations

ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS NON GAMMA G

Nous en avons réuni 26 cas, soit 24 %.

I. CARACTERE DE CETTE POPULATION

1. Age et sexe

La répartition des malades se fait en 6 hommes (23 %) et 20 femmes (77 %).

La prédominance féminine est donc, ici, très nette ; il semble qu'elle ne soit pas uniquement limitée aux deux dernières tranches d'âge comme dans la population des χ G.

La moyenne d'âge globale est de 61 ans $\frac{1}{2}$. Celle des hommes est de 52 ans ; celle des femmes est de 65 ans. Il semble que, dans ce groupe, la maladie est encore moins fréquente chez le jeune : 1/5 des malades ont moins de 50 ans, contre 1/3 dans le groupe χ G.

2. Etiologies présumées

Le fait essentiel est la découverte d'une étiologie dans 20 observations, soit 77 % des cas.

Il s'agit :

- d'une maladie lymphoréticuloproliférative dans 9 cas (34 %) :

- . maladie de Waldenström ou macroglobulinémie : 2 cas ;
- . lymphome non hodgkinien : 5 cas dont l'un a évolué vers une leucémie aiguë lymphoblastique ;
- . maladie réticuloproliférative mal étiquetée : 1 cas ;
- . simple infiltration lymphoïde médullaire : 1 cas.

- d'une maladie infectieuse dans 4 cas (15 %) :

- . virose : 2 cas
- . rickettsiose : 1 cas
- . syphilis sérologique : 1 cas

- d'un L.E.D. dans 2 cas.

Dans l'une de ces observations, la malade était également porteuse d'un kyste ovarien dont l'exérèse a été suivie de la dis-

parition définitive de l'anticorps et de l'hémolyse ; il était donc probablement le facteur étiologique principal (obs. n° 42).

- d'une autre cause dans 5 cas :

- . maladie des agglutinines froides : 2 cas (dans une de ces observations, un cancer de la vésicule a été découvert) ;
- . maladie myéloproliférative : 1 cas (splénomégalie myéloïde avec myélofibrose) ;
- . cancer dans 2 cas (adénocarcinome vésiculaire et adénocarcinome anaplasique gastrique).

Dans 6 observations, l'étiologie n'a pu être mise en évidence. Mais dans l'une d'entre elles (obs. n° 81), il s'agit probablement d'une maladie chronique des agglutinines froides sans que l'on dispose de tous les éléments pour l'affirmer. Dans une autre observation (DAL.), le décès rapide dans un tableau de cachexie associé à la perception d'une masse abdominale non inventoriée laisse supposer l'existence d'un néoplasme méconnu.

3. Cliniquement

Le début s'est fait sur un mode aigu ou subaigu dans 9 observations (34 %) ; il a été progressif dans les 17 autres observations. Le tableau clinique est souvent peu typique puisque l'ictère n'est retrouvé que dans 12 observations (48 %) et la splénomégalie dans 8 observations (32 %).

4. Biologiquement

- les stigmates d'hémolyse

a) l'anémie

Elle est absente dans l'une de ces observations (l'auto-anticorps érythrocytaire ne s'accompagne pas d'anémie—obs. HOF.). L'observation MAR.. est un autre cas particulier (anémie complexe) ; l'anémie y est hypochrome microcytaire.

Dans les autres cas, l'anémie est normochrome, normocytaire dans 21 cas, macrocytaire dans 3 cas. L'importance de l'anémie est variable :

- . nombre de GR inférieur à 1 million : 1 cas
- . nombre de GR inférieur à 2 millions : 13 cas (50 %)
- . nombre de GR inférieur à 3 millions : 20 cas
- . nombre de GR supérieur à 3 millions : 6 cas

b) l'érythroblastose médullaire

Le myélogramme a été pratiqué dans 24 observations.

L'hyperérythroblastose médullaire a été retrouvée dans 21 cas. Dans 3 cas, elle était absente ; cela s'expliquait

- par l'existence d'un envahissement lymphoïde médullaire important dans le cadre d'une maladie de Waldenström (obs. n° 16) ;
- par une myélofibrose par mécanisme de myélite dans le cadre d'un L.E.O. (obs. n° 42) ;
- par une myélofibrose débutante isolée (obs. n° 55).

c) la réticulocytose périphérique

La numération des réticulocytes a été faite 24 fois.

Une hyperréticulocytose est constatée dans 13 cas (54 %).

Les réticulocytes sont bas dans un cas (myélofibrose).

Ils sont normaux dans les 10 autres cas.

d) l'hyperbilirubinémie indirecte

Elle est présente dans 15 cas (57,7 %).

e) la fragilité globulaire

Elle n'est retrouvée que dans 9 cas (34 %).

f) le test de Coombs direct (T.C.D.)

Dans tous les cas, il met en évidence un anticorps non γ_G fixé sur les GR. Dans un cas (obs. n° 105), la positivité du T.C.D. n'est constatée que 5 mois après la découverte de l'anémie.

g) l'auto-agglutination à froid (A.A.F.)

Elle est positive dans 12 cas.

Un titre élevé d'agglutinines froides a pu être mis en évidence dans 8 observations (titre compris entre 1/64e et 1/2048e).

h) épreuve isotopique au radiochrome

Elle a été pratiquée dans 12 observations.

L'intensité de l'hémolyse était variable :

- $\frac{1}{2}$ vie des GR comprise entre 9 et 12 jours : 4 observations
- $\frac{1}{2}$ vie des GR comprise entre 12 et 15 jours : 6 observations
- $\frac{1}{2}$ vie des GR voisine de 20 jours : 2 observations

Les comptages externes ont montré l'existence d'une sequestration splénique prédominante dans 5 cas, et d'une sequestration mixte hépatosplénique dans 5 cas.

- autres données biologiques

a) les globules blancs

Une hyperleucocytose (entre 10 et 20.000 GB) est notée dans 3 observations. Il existe une polynucléose dans 2 cas (cirrhose et L.E.D.) ; la formule est inversée dans le 3e cas (AHAA précédant un lymphome).

Une leucopénie est notée dans 4 observations. Dans 2 cas, il existe une diminution nette de la lignée granuleuse sur le myélogramme. Dans les 2 autres cas, la moelle est riche. Dans l'un de ces cas, une thrombopénie est associée et neutropénie et thrombopénie persistent après la disparition de l'anémie.

Dans un cas, la leuconeutropénie s'accompagne de complications infectieuses entraînant le décès.

b) les plaquettes

Une hyperthrombocytose modérée (750.000 pl) est retrouvée dans une observation.

L'association AHAA, thrombopénie est retrouvée dans 9 observations (36 %).

* Dans l'observation n° 42 (L.E.D. + kyste ovarien), la thrombopénie (30.000 pl.) semble avoir une double origine, centrale (myélo-fibrose) et périphérique (absence d'anticorps antiplaquettes mais sequestration splénique mise en évidence par les épreuves isotopiques). L'évolution de la thrombopénie suit celle de l'anémie sans modifier le pronostic.

* Dans l'observation n° 44 (L.E.D.), la thrombopénie est majeure (10.000 pl.). Un anticorps antiplaquettes a été mis en évidence ; l'anticorps érythrocytaire ne s'accompagne pas d'anémie. La corticothérapie associée aux antipaludéens amène la régression de la thrombopénie.

* Dans l'observation n° 16 (maladie de Waldenström), la thrombopénie (75.000 pl. au début) a probablement également une double origine : centrale (moelle pauvre avec envahissement lymphoïde) et périphérique (mise en évidence d'un anticorps antiplaquette). L'évolution de la thrombopénie est calquée sur celle de l'anémie : même sensibilité aux corticoïdes, rechutes concomitantes mais de plus en plus sévères (17.000 pl) et la thrombopénie a certainement une grande responsabilité dans le décès (purpura généralisé).

* Dans l'observation n° 98, il s'agit d'un purpura thrombopénique idiopathique ayant cédé à la corticothérapie 4 mois plus tôt. Il n'y a pas de thrombopénie au moment de la découverte de l'anémie, mais une tendance thrombopénique persistante sera notée au cours de l'évolution.

* Dans l'observation n° 53 (splénomégalie myéloïde), la thrombopénie (70.000 pl.) est d'origine périphérique (mise en évidence d'un anticorps antiplaquettes). Son évolution est inconnue.

* Dans l'observation n° 38 (virose), la thrombopénie (60.000 pl.) est probablement d'origine périphérique (moelle riche) ; elle est associée à une leucopénie et les 2 anomalies persistent plus de 2 ans après la disparition de l'anémie.

* Dans les trois dernières observations (n° 14, 57, 105), la thrombopénie était mineure (100 à 120.000 pl.) et a régressé rapidement avec ou sans corticothérapie.

II. EVOLUTION

L'étude de l'évolution ne portera que sur 23 observations. Nous éliminons 2 observations (splénomégalie myéloïde et rickettsiose) dont l'évolution est inconnue, et l'observation MAR.. qui est particulière.

Parmi ces 23 malades, 5 n'ont pas été traités. Les 18 autres ont été soumis à une corticothérapie :

- corticothérapie seule dans 8 cas ;
- corticothérapie + ACTH dans 2 cas ;
- corticothérapie + immunodépresseur dans 7 cas (dont 2 avec splénectomie) ;
- corticothérapie + ACTH + immunodépresseur dans 1 cas..

La durée moyenne de la corticothérapie est voisine de 11 mois.

Il faut y ajouter les traitements étiologiques (exérèse d'un lymphome avec cobaltothérapie ; exérèse d'un kyste ovarien ; antipaludéen dans le L.E.D.).

1. Evolution favorable de l'anémie hémolytique

- La disparition de l'anémie est notée dans 12 cas (52 %) qui se répartissent en :
 - 7 formes rapidement résolutives ;
 - 3 formes rapidement résolutives avec rechute ;
 - 2 formes prolongées sans rechute.

Les délais entre le début du traitement et la disparition définitive de l'anémie sont :

- . inférieurs à 6 mois dans 9 observations ;
- . compris entre 6 mois et 2 ans dans 2 observations ;
- . supérieurs à 2 ans dans 1 observation.

La disparition de l'anticorps a été obtenue dans 10 observations. La persistance prolongée (au-delà de la 4^e année) a été notée dans 2 cas. Le contrôle immunologique n'a pas été refait dans le dernier cas.

Parmi ces 12 AHAA résolutes, il y a une forme idiopathique et 11 formes secondaires.

- 4 de ces 12 malades sont décédés secondairement. Tous sont décédés plus de 5 ans après la disparition de l'anémie et de l'anticorps.

Les causes du décès :

- . lymphome non hodgkinien dans 3 cas, survenant 3 ans, 4 ans et 5 ans après la guérison de l'AHAA ;
- . leucémie aiguë lymphoblastique (1 cas) survenant 21 ans après la guérison de l'AHAA et 5 ans après la découverte d'un lymphome non hodgkinien ;

- Il reste 8 survivants. Pour 6 d'entre eux, le recul est supérieur à 2 ans ; pour les 2 autres, il est inférieur à 1 an.

2. Evolution défavorable de l'anémie hémolytique

- Elle concerne 11 observations (48 %) qui se subdivisent en :
 - . 9 formes persistantes ;
 - . 2 formes avec rémissions suivies de rechute.

Il s'agit de 5 AHAA idiopathiques et de 6 AHAA secondaires.

- Parmi ces 11 malades, 9 sont décédés dans des délais allant de 3 mois à 5 ans (2 formes avec rémission et 7 formes persistantes).

Les causes sont variées ; on retrouve souvent le rôle de la maladie étiologique :

- . purpura généralisé (maladie de Waldenström)
- . cancer gastrique
- . état cachectique d'origine néoplasique probable

- . anémie aiguë responsable d'une défaillance cardiaque
- . leucopénie avec complications infectieuses
- . embolie pulmonaire post opératoire
- . cause inconnue dans 2 cas.

- Dans les 2 autres observations, l'anémie hémolytique est en cours d'évolution (3e année et 6e année).

3. Au total

- Les résultats globaux sont les suivants :

- . 13 décès
- . 8 guérisons dont 6 avec recul supérieur à 2 ans
- . 2 malades en cours d'évolution.

- En ce qui concerne les décès, les délais de survenue sont les suivants :

- . moins de 6 mois : 1 observation
- . 6 mois à 2 ans : 3 observations
- . plus de 2 ans : 9 observations

A l'origine du décès, on retrouve :

- . rarement l'anémie elle-même (1 cas)
 - ou une thrombopénie associée (1 cas)
 - ou une neutropénie associée (1 cas)
- . plus souvent l'affection étiologique :
 - maladie lymphoproliférative : 4 cas
 - cancer : 2 cas
 - cachexie probablement néoplasique : 1 cas
- . rarement une complication iatrogène (embolie pulmonaire post opératoire) : 1 cas
- . la cause est inconnue dans 2 cas.

Ces décès concernent 3 malades atteints d'AHAA idiopathiques et 10 malades atteints d'AHAA secondaires.

ANEMIES HEMOLYTIQUES DE TYPE MIXTE

Nous en avons colligé 35 cas, soit 33 %.

I. CARACTERES DE CETTE POPULATION

1. Age et sexe

Ces 35 malades se subdivisent en 17 hommes (48,5 %) et 18 femmes (51,5 %).

Globalement, la prédominance féminine n'est donc pas retrouvée. Elle est pourtant effective dans les deux dernières tranches d'âge (9 femmes et aucun homme après 70 ans) ; mais ceci est compensé par une majorité d'hommes dans les premières tranches d'âge (7 hommes et 2 femmes avant 50 ans). Ceci est encore illustré par la différence entre les moyennes d'âge : 65 ans pour les femmes ; 48 ans pour les hommes. La moyenne d'âge globale est de 57 ans $\frac{1}{2}$.

2. Etiologie présumée

Une étiologie a été retrouvée dans 25 observations, soit dans 71,4 % des cas. Il s'agissait :

- le plus souvent d'une maladie lymphoproliférative : 14 observations soit 41 % des AHAA de type mixte. Elles se répartissent en :
 - . 10 L.L.C. dont 2 à forme splénomégaly pure
 - . 2 maladies de Waldenström
 - . 2 lymphomes non hodgkiniens
- d'une maladie infectieuse : 4 observations
 - . 1 hépatite virale
 - . 1 rickettsiose
 - . 1 mononucléose infectieuse
 - . 1 syphilis sérologique
- d'un L.E.D. : 2 observations
- d'une rectocolite hémorragique : 1 observation

- d'une étiologie tumorale : 2 observations
 - . 1 cancer du rectum
 - . 1 tumeur maligne parotidienne avec kyste rénal associé
- d'un tableau de lymphadénie non étiquetée (lymphopathie ou maladie infectieuse ?) : 1 observation
- d'une splénomégalie myéloïde avec myélofibrose dans 1 cas.

Aucune étiologie n'a été retrouvée dans 10 observations, soit 28,6 % des cas.

3. Cliniquement

La maladie s'est révélée sur un mode aigu dans 6 observations (17 %) ; il a été progressif dans les 29 autres observations.

On retrouve un ictère ou un subictère dans 24 observations (68,5 %) et une splénomégalie dans 26 observations (74 %).

4. Hématologiquement

- stigmates d'hémolyse

a) l'anémie

Elle est microcytaire dans 1 cas, macrocytaire dans 10 cas et normocytaire dans les 16 autres cas.

Elle est souvent intense :

- . nombre de GR inférieur à 1 million : 2 cas
- . nombre de GR inférieur à 2 millions : 22 cas (62,8 %)
- . nombre de GR inférieur à 3 millions : 32 cas
- . nombre de GR supérieur à 3 millions : 3 cas

b) l'érythroblastose médullaire

Elle a été constatée dans 27 cas. Dans 7 autres cas, elle a été difficile à apprécier du fait de l'importance de l'infiltration lymphoïde (L.L.C.). Dans 1 cas (L.L.C.), la moelle était franchement pauvre.

c) la réticulocytose

La numération des réticulocytes a été faite dans 28 observations. Une élévation de leur taux a été notée dans 23 observations (82 %). Une réticulocytopénie a été constatée dans 1 cas correspondant à une infiltration lymphoïde médullaire majeure avec érythroblastopénie. Ils étaient normaux dans 4 autres cas.

d) l'hyperbilirubinémie indirecte

Elle est retrouvée dans 26 cas (50 %).

e) la fragilité globulaire

Elle n'est notée que dans 13 cas (37 %).

f) le test de Coombs direct

Il montre la présence des auto-anticorps γ_G et non γ_G fixés sur les GR. Dans 1 cas, ces deux auto-anticorps ne sont pas retrouvés par le test de Coombs à la période initiale ; ils n'apparaissent qu'après splénectomie (obs. n° 91). Dans plusieurs autres cas, le TCD ne permet de déceler que l'un des anticorps à la période initiale, l'autre apparaissant plus tard. Parfois enfin, ils sont mis en évidence successivement mais jamais simultanément.

g) Iso agglutination à 37° des hématies papainées ou traitées par une enzyme

Elle met en évidence l'anticorps γ_G libre dans le sérum dans 15 cas.

h) auto-agglutination à froid

Elle a été positive dans 5 cas.

Un titre élevé d'agglutinines froides n'a été mis en évidence que dans 2 observations (titre : 1/128e).

i) épreuve au radiochrome

Elle a été pratiquée chez 12 malades.

L'hémolyse était importante dans la moitié des cas (demi-vie des hématies marquées inférieure ou égale à 8 jours) et modérée dans les autres cas (demi-vie entre 15 et 20 jours). Les comptages externes, pratiqués dans 10 cas, ont montré l'existence d'une séquestration splénique dans 6 cas et d'une séquestration mixte hépatosplénique dans 4 cas.

- autres données biologiques

a) les globules blancs

Ils sont normaux dans 21 cas.

Une hyperleucocytose est notée dans 13 cas

- supérieure à 20.000 avec lymphocytose dans 8 L.L.C.
- inférieure à 15.000 avec polynucléose ou formule normale dans les autres cas (2 idiopathiques, 1 rickettsiose, 1 lymphadénie, 1 cancer parotidien en rémission).

Une leucopénie initiale avec moelle riche est notée dans 1 cas d'AHAA idiopathique.

b) les plaquettes

Une thrombopénie a été notée dans 8 observations (22,8 %). Elle était inaugurale dans 5 cas et apparut secondairement dans 3 cas (thrombopénies iatrogènes exclues). L'importance de cette thrombopénie est variable :

- . mineure dans 1 cas (120.000 pl.)
- . modérée dans 2 cas (entre 50 et 100.000 pl.)
- . majeure dans 5 cas (moins de 50.000 pl.)

Deux de ces thrombopénies majeures compliquent une maladie de Waldenström et l'on a pu mettre en évidence un anticorps antiplaquettes. L'une d'entre elles (obs. n° 17) a été très améliorée (120.000 pl.) par le traitement (corticoïdes + immunodépresseur). L'autre (obs. n° 15) a résisté à ce même traitement ; une rémission a été obtenue par splénectomie mais la thrombopénie a récidivé à la phase terminale et a une part de responsabilité dans le décès.

Deux autres thrombopénies majeures (obs. n° 34 et 36) se ressemblent par leur absence au début de la maladie hémolytique et leur apparition au stade terminal, dans le cadre d'une pancytopénie à moelle riche.

Dans le dernier cas de thrombopénie moyenne (obs. n° 58), il y a eu stabilisation rapide des plaquettes autour de 100.000 par la seule corticothérapie.

En ce qui concerne les thrombopénies modérées, il y a eu disparition dans 2 cas, persistance sans aggravation dans 1 cas.

II. EVOLUTION

L'étude de l'évolution portera sur 33 dossiers ; l'évolution des deux autres malades nous est inconnue.

Tous les malades ont été soumis à une corticothérapie :

- corticothérapie seule pour 17 malades dont 1 fut splénectomisé ;
- corticothérapie et immunodépresseurs pour 13 malades dont 3 furent splénectomisés ;
- corticothérapie, immunodépresseurs et ACTH pour 3 malades.

La durée de la corticothérapie varie entre quelques mois et plusieurs années. La durée moyenne apparaît deux fois plus grande que dans les deux précédents groupes (27 mois).

1. Evolution favorable de l'anémie hémolytique

- Elle a été obtenue dans 17 cas (51,5 %) qui se subdivisent en :

- 6 formes rapidement résolutives
- 11 formes résolutives avec rechute.

Les délais entre le début du traitement et la correction définitive de l'anémie ont été :

- inférieurs à 6 mois dans 6 cas
- compris entre 6 mois et 1 an dans 7 cas
- supérieurs à 2 ans dans 4 cas.

La disparition des 2 anticorps a été constatée dans 6 observations. La disparition de l'anticorps non χ G avec persistance du χ G a été constatée dans 3 autres observations. L'inverse n'a pas été observé.

La persistance prolongée de l'anticorps de 2 à 6 ans après la disparition de l'anémie a été notée dans 4 cas.

Ces formes à évolution favorable de l'anémie se subdivisent en 7 AHAA idiopathiques et 10 AHAA "secondaires".

- 9 de ces 17 malades sont décédés.

Dans 5 cas, l'affection étiologique est en cause :

- complications infectieuses d'une L.L.C. survenant 1 an après la disparition de l'anémie (2 cas)
- transformation sarcomateuse d'une L.L.C. 6 ans après la disparition de l'anémie (1 cas)
- lymphome déclaré 1 an après la disparition de l'anémie (1 cas)
- cancer du rectum découvert 5 ans après la disparition de l'anémie.

Dans 1 cas, la cause du décès n'a aucun rapport avec la maladie hémolytique (insuffisance respiratoire chronique).

Dans 3 cas, la cause du décès est inconnue.

- Il reste 8 survivants. Pour 7 d'entre eux, on dispose d'un recul supérieur à 18 mois ; pour le dernier, le recul est supérieur à 1 an.

2. Evolution défavorable de l'anémie hémolytique

- 16 observations entrent dans cette catégorie (48,5 %). Elles se subdivisent en :

- . 9 formes avec rémission
- . 7 formes persistantes sans rémission.

Les formes évolutives avec rémissions souvent complètes et prolongées (parfois plusieurs années) sont l'apanage des AHAA de type mixte.

Ces 16 observations se subdivisent en 14 AHAA "secondaires" et 2 AHAA idiopathiques.

- 12 de ces malades sont décédés (5 sont des formes avec rémissions, 7 sont des formes persistantes). En voici les causes :

- . complication d'une lymphopathie dans 4 cas :
 - poussée évolutive d'une L.L.C., 32 mois après le début de l'AHAA
 - transformation sarcomateuse d'une L.L.C. 4 ans après l'installation de l'AHAA
 - leuconeutropénie majeure avec complications infectieuses dans le cadre d'une L.L.C. avec envahissement lymphoïde médullaire majeur. Décès 4 mois après le début de l'AHAA
 - poussée évolutive d'une maladie de Waldenström (anémie, purpura, localisation viscérale) 3 ans $\frac{1}{2}$ après le début de l'AHAA.
- . pancytopénie sévère avec moelle riche (2 cas)
 - dans le cas FAV.. (n° 34), elle survient après une rémission de 5 ans ; le décès est dû à une hémorragie méningée
 - dans le cas DRE.. (n° 36), elle survient après 2 ans d'évolution de l'AHAA ; le décès est dû à une complication infectieuse.
- . anémie aiguë associée à un état septicémique dans 1 cas
- . cause neurologique dans 2 cas
 - tableau d'accident vasculaire dans 1 cas
 - tableau d'"oedème cérébral" dans 1 cas
- . cause sans rapport avec la maladie hémolytique dans 2 cas (nécrose myocardique - pneumopathie sévère chez un vieillard)
- . cause inconnue dans 1 cas.

- Pour les 4 autres malades, l'anémie est toujours en cours d'évolution (2e année, 5e année, 7e année et 8e année d'évolution).

3. Au total

Les résultats globaux sont les suivants :

- 21 décès (dont 3 sans rapport avec l'AHAA)
- 8 guérisons (recul supérieur à 18 mois pour 7 d'entre elles)
- 4 malades en cours d'évolution.

Récapitulation des causes de décès :

- affection étiologique : 9 cas
- anémie aiguë : 1 cas
- pancytopenie : 2 cas
- cause neurologique : 3 cas
- cause inconnue : 3 cas
- sans rapport avec l'AHAA : 3 cas

Délai de survenue par rapport au début de l'AHAA :

- inférieur à 6 mois : 2 cas
- entre 6 mois et 2 ans : 4 cas
- supérieur à 2 ans : 12 cas (dont 6 avec délai supérieur à 5 ans)

(sont exclus les 3 décès sans rapport avec l'AHAA).

Ces 18 décès pouvant entrer dans le cadre de l'AHAA concernent 18 malades atteints d'AHAA secondaires.

ETUDE COMPARATIVE

Il apparaît que, dans cette série, les trois groupes immunologiques d'AHAA s'opposent :

- sur le plan étiologique
- sur le plan clinique
- sur le plan évolutif (tableau n° 2)

SUR LE PLAN ETIOLOGIQUE

1. Age et sexe

On distingue :

- le groupe des non χ_G où la prédominance féminine est très nette dans toutes les catégories d'âge ;
- le groupe des χ_G où cette prédominance persiste mais seulement après 70 ans ;
- le groupe des mixtes, plus proche des χ_G , où la prédominance féminine évidente après 70 ans n'est plus retrouvée globalement du fait de la relative fréquence des hommes jeunes dans ce groupe.

Dans les trois groupes on constate que les femmes atteintes sont en général plus âgées que les hommes.

2. Etiologie présumée

L'opposition est fondamentale entre :

- le groupe des χ_G où les formes idiopathiques sont majoritaires (60,9 %)
- et le groupe des non χ_G où ces formes idiopathiques sont très nettement minoritaires (23 %).

Le groupe des mixtes ressemble, sur ce plan, au groupe des non χ_G puisque les formes idiopathiques ne représentent que 28 %.

Dans les 3 groupes immunologiques, les maladies causales principales restent les lymphopathies, notamment dans le groupe des mixtes où elles atteignent 40 % des malades.

Les maladies infectieuses et le L.E.D. sont retrouvées préférentiellement dans les groupes mixte et non χ_G .

Les AHAA consécutives à la prise d'alphaméthylidopa sont toujours de type χ_G .

SUR LE PLAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

- Le groupe des non χ_G s'individualise :

- parce que le début y est plus souvent aigu (1/3 des cas contre 1/5 dans les autres groupes). Ceci est à rapprocher de la rareté de la macrocytose dans ce groupe ;
- parce que le tableau clinique et biologique y est souvent atypique (ictère dans 50 % des cas ; splénomégalie dans 1/3 des cas seulement ; réticulocytes et bilirubine élevés dans 55 % des cas seulement) ;
- parce que l'hémolyse semble y être moins intense que dans les autres groupes, si l'on en croit les épreuves isotopiques (demi-vie moins abaissée). A moins qu'elle ne soit très transitoire et soit déjà atténuée lors du bilan isotopique. La séquestration est souvent mixte hépatosplénique ;
- parce que l'association à une thrombopénie (35 %) et plus accessoirement à une leuconéutropénie y est plus fréquente que dans les autres groupes.

- Le groupe des χ_G s'en différencie

- par un début plus souvent progressif ;
- par un tableau clinique et biologique plus souvent typique ;
- par une hémolyse en général plus intense (demi-vies très basses) avec séquestration splénique prédominante ;
- par la plus faible fréquence des thrombopénies associées et en particulier la rareté des thrombopénies majeures.

- Le groupe des mixtes ressemble beaucoup aux χ_G mais les différences entre mixtes et non χ_G sont encore plus accentuées que les différences χ_G - non χ_G .

		G	Non G	Mixte
Sexe	H	20 = 43,5 %	6 = 23 %	17 = 48,5 %
	F	26 = 56,5 %	20 = 77 %	18 = 51,5 %
MOYENNE D'AGE	Glob.	55 ans	61 ans 1/2	57 ans 1/2
	H	50 ans	52 ans	48 ans
	F	59 ans	65 ans	65 ans
ETIOLOGIE	Idiopathie	28 cas = 60,9 %	6 cas = 23,0 %	10 cas = 28,6 %
	Lymphopathie	7 cas = 15,2 %	9 cas = 34,6 %	14 cas = 40 %
	Infections	1 cas = 2,2 %	4 cas = 15,4 %	4 cas = 11,4 %
	Lupus	1 cas = 2,2 %	2 cas = 7,8 %	2 cas = 5,7 %
	Autres	9 cas = 19,5 %	5 cas = 19,2 %	5 cas = 14,3 %
CLINIQUE	Début progressif	36 cas = 78,0 %	17 cas = 66,0 %	29 cas = 83,0 %
	Ictère	33 cas = 71,0 %	12 cas = 48,0 %	24 cas = 68,5 %
	Splénomégalie	23 cas = 50 %	8 cas = 32,0 %	26 cas = 74,0 %
BIOLOGIE	G.R. < 2 M	21 cas = 45,0 %	13 cas = 50,0 %	22 cas = 62,8 %
	Hyperérythrobl.	95 %	87,5 %	77 %
	Hypertéticul.	65 %	50 %	82 %
	Hyperbilirubin.	71 %	58,0 %	80 %
	Fragilité glob.	45 %	34,0 %	37 %
	Ac sérique	35 %	46,0 %	F : 15 cas = 43% M : 3 cas = 8,5%
	T 1/2 < 10 j	9 cas sur 14	2 cas sur 13	6 cas sur 12
	Séquest. splén.	9 cas sur 11	6 cas sur 12	6 cas sur 10
	Hyperleucocyt.	17 cas = 37 %	3 cas = 11,5 %	13 cas = 37 %
	Thrombopénie	12 cas = 26 %	9 cas = 36 %	8 cas = 23 %

Tableau n° 2 : Etude comparative des diverses classes immunologiques d'anémies hémolytiques.

a/- Etiologie et données cliniques

Tableau n° 2 : b/ évolution

		/G (45 cas)	Non /G (23 cas)	Mixte (33 cas)
Évolution	Favorable			
	1re forme*	16 cas = 35,5 %	7 cas = 30,4 %	6 cas = 18,2 %
	2e forme*	14 cas = 31,1 %	3 cas = 13,0 %	11 cas = 33,3 %
	3e forme*	3 cas = 6,7 %	2 cas = 8,7 %	0
	TOTAL	33 cas = 73,3 %	12 cas = 52,1 %	17 cas = 51,5 %
Défav.	4e forme	0	2 cas = 8,7 %	9 cas = 27,3 %
	5e forme	12 cas = 26,7 %	9 cas = 39,2 %	7 cas = 21,2 %
	TOTAL	12 cas = 26,7 %	11 cas = 47,9 %	16 cas = 48,5 %
Délai de guérison	< 6 mois	22 cas = 66,7% des guéris	11 cas = 75 % des guéris	6 cas = 35,3% des guéris
	6m à 2a	9 cas = 27,3% "	2 cas = 16,7% "	7 cas = 41,1% "
	> 2 ans	2 cas = 6,1 % "	1 cas = 8,3% "	4 cas = 23,6% "
DISPARITION des TUMEURS		15 cas / 31 = 48,4 %	10 cas / 22 = 45,4 %	G: 6/29 = 20 % non : 9/29 = 31 %
TOTAL des décès		16 cas = 35,5 %	13 cas = 56,5 %	18 cas = 54,5%
Délais de décès	< 6 mois	7 cas = 44 % des décès	1 cas = 8% des décès	2 cas = 11,1 % des décès
	6m à 2a	4 cas = 25 % "	3 cas = 23% "	4 cas = 22,2 % "
	> 2 ans	5 cas = 31 % "	9 cas = 69% "	12 cas = 66,6 % "

- * 1ère forme : forme rapidement résolutive sans rechute
- * 2ème forme : forme avec rechutes et évolution finalement favorable
- * 3ème forme : forme prolongée avec évolution finalement favorable
- * 4ème forme : formes avec rémissions prolongées toujours suivies de rechutes.
- * 5ème forme : formes persistantes.

SUR LE PLAN EVOLUTIF

Là encore, l'opposition est évidente.

- Le groupe des χ_G s'individualise

- parce que la guérison de l'anémie hémolytique y est fréquente (73 % des cas) et généralement rapide (2 guérisons sur 3 surviennent en moins de 6 mois) ;
- parce que les décès sont plus rares (35,5 %) et qu'ils surviennent généralement dans des délais assez brefs (44 % dans les 6 premiers mois) ;
- ces bons résultats sont à rapprocher du caractère majoritaire des formes idiopathiques dont nous étudierons l'évolution au chapitre suivant.

- Le groupe des non χ_G s'oppose au groupe des χ_G

- parce que l'évolution favorable de l'anémie hémolytique est nettement moins fréquente (52 %) ;
- parce que les décès y sont plus fréquents (56,5 %), essentiellement du fait des particularités étiologiques de ces deux groupes ;
- par le caractère relativement plus tardif du décès (délai entre le début de l'anémie et le décès supérieur à 2 ans dans 69 % des cas).

Par contre, lorsque l'évolution de l'anémie est favorable, elle est, comme dans le groupe χ_G , rapidement favorable (77 % des guérisons ont lieu dans les 6 premiers mois).

- Le groupe des mixtes

- est très proche du groupe des non χ_G par les résultats globaux ;
- mais s'en différencie par certaines modalités évolutives.

Il se singularise par le caractère chronique de l'AHAA, bien plus marqué que dans les autres groupes. La particularité évolutive typique de ce groupe est la rémission complète (disparition de l'anémie et des anticorps) et prolongée (7 ans dans l'observation n° 3) suivie de rechutes.

Si bien que le recul de 1 an que nous nous étions fixés pour parler de guérison, s'il paraît valable pour le groupe χ_G et même non χ_G , n'a aucune valeur dans le groupe mixte.

On peut cependant constater que pour les 17 malades considérés comme "guéris", cette "guérison" a été obtenue dans des délais supérieurs à 6 mois dans 65 % des cas. L'évolution est donc, pour ces formes favorables, plus longue que dans les autres groupes.

REMARQUES

Les données de cette étude comparative se superposent aux constatations de HOMBERG (62) en ce qui concerne l'étiologie et la clinique. Mais quelques divergences apparaissent au sujet de l'évolution, notamment en ce qui concerne les AHAA de type χ_G qu'il considère comme souvent chroniques et que nous avons trouvé particulièrement labiles. HOMBERG est ainsi conduit à rapprocher sur le plan évolutif les AHAA de type χ_G et les mixtes alors que nous les opposons.

CAS PARTICULIERS

Anémies hémolytiques avec agglutinines froides

Nous avons observé 10 cas d'anémies hémolytiques avec titre d'agglutinines froides compris entre 1/64e et 1/2048e. Dans 8 cas, le revêtement érythrocytaire était de type non G (probablement H C') et dans 2 cas, il était de type mixte.

Du point de vue étiologique

La femme âgée semble être le terrain d'élection. En effet, les 10 malades se répartissent en 9 femmes et 1 homme ; l'âge au moment de la découverte de l'anémie varie entre 59 et 85 ans (moyenne d'âge : 72 ans).

Dans 3 cas, une maladie pouvant être considérée comme affection causale existait lors de la déclaration de l'anémie. Il s'agissait :

- une maladie de Waldenström dans 1 cas ;
- d'un tableau infectieux considéré comme rickettsiose possible dans 1 cas ;
- d'un tableau de lymphadénie non étiquetée dans 1 cas.

Dans les 7 autres cas, l'AHAA parut idiopathique au départ mais 4 d'entre elles ont eu leur évolution perturbée par l'apparition d'une lymphopathie ou d'un cancer :

- macroglobulinémie type Waldenström dans 1 cas (obs. n° 18) ;
- lymphome non hodgkinien dans 1 cas (obs. n° 26) ;
- cancer de la vésicule dans 2 cas (obs. n° 55 et 62).

Ces 4 observations nécessitent quelques commentaires :

- la macroglobulinémie secondaire illustre un fait connu : les AHAA chroniques avec agglutinines froides évoluent parfois vers la transformation en lymphopathie (type maladie de Waldenström) par accentuation de l'infiltration lymphoïde médullaire et augmentation monoclonale des Ig M ;

- la relation entre lymphome et AHAA dans l'observation n° 26 est plus discutable puisque l'anémie et les anticorps ont disparu lorsque le lymphome apparaît ;

- enfin, les 2 cancers de la vésicule peuvent être considérés soit comme une cause de l'AHAA (d'autant que dans l'observation n° 55 la récurrence néoplasique s'accompagne d'une récurrence de l'anémie), soit comme une conséquence (on est frappé par la localisation de ces cancers sur un organe particulièrement surmené au cours des AHAA chroniques). Nous n'avons pas retrouvé d'associations pathologiques semblables dans la littérature.

Du point de vue clinique.

Le tableau clinique est souvent pauvre (splénomégalie 3 fois sur 10).

Nous n'avons pas noté de grandes crises hémolytiques intravasculaires avec hémoglobinurie, provoquées par le froid. Par contre, 3 des malades étaient porteuses d'un syndrome de Raynaud, une autre ne présentait des crises de déglobulisation que pendant la période hivernale.

Dans les autres cas, l'influence du froid n'était pas évidente (hémolyse en été comme en hiver).

Le tableau biologique est souvent peu typique : les signes d'hémolyse ne sont présents qu'une fois sur deux. L'anémie est rarement importante (GR inférieurs à 2 millions dans 3 cas sur 10). L'association à une thrombopénie est constatée dans 2 cas.

Du point de vue évolutif

Parmi les 10 malades, deux n'ont pas été traités, trois ont reçu une corticothérapie, cinq ont reçu une association corticoïdes-immunodépresseurs (avec splénectomie dans un cas).

1. L'évolution de l'anémie a été favorable dans 2 cas.

Dans le premier cas (obs. n° 26) l'anémie a disparu en moins de 2 mois ; l'anticorps a disparu au cours des 2 années suivantes. Mais la malade est décédée d'un lymphome sans rechute de l'anémie hémolytique.

Dans le deuxième cas, l'anémie disparaît spontanément en 4 mois mais on note la persistance des signes d'hémolyse, de l'anticorps non G fixé sur les GR et des agglutinines froides. Il n'a pas été constaté de rechute de l'anémie au cours des 4 années suivantes. Le décès est dû à une embolie pulmonaire après une intervention faisant découvrir un cancer de la vésicule.

2. L'évolution de l'anémie a été défavorable dans les 8 autres cas.

Dans 1 cas (obs. n° 31), l'évolution a été foudroyante : poussées hémolytiques et état septicémique aboutissent au décès en moins de 2 mois.

Dans 5 cas, l'évolution se fait par poussées de déglobulisation sur fond anémique permanent.

Dans 2 cas, de courtes rémissions sont obtenues mais toujours suivies de rechutes.

Parmi ces 8 malades, 6 sont décédés et 2 ont été perdus de vue.

3. Au total

7 malades sont décédés :

- 1 après disparition de l'anémie hémolytique
- 6 avec persistance de l'hémolyse

Le décès est dû :

- à l'anémie dans 2 cas
- à une pancytopénie dans 1 cas
- à une thrombopénie associée dans 1 cas
- à un lymphome dans 1 cas
- à un cancer de la vésicule dans 1 cas
- à une embolie pulmonaire dans 1 cas
- cause inconnue dans 1 cas.

Remarque

L'impression générale laissée par ces AHAA avec agglutinines froides est donc très péjorative : persistance quasi constante de l'anémie hémolytique ; décès très fréquents.

Cependant, cette impression doit être nuancée à la lumière des résultats obtenus dans des séries plus importantes qui ont conduit HOMBERG et SALMON à distinguer deux grandes formes évolutives au sein de leur classe I ($M C'$ + agglutinines froides) :

- les formes chroniques qui sont tantôt secondaires à une lymphopathie, tantôt idiopathiques, correspondant alors à la maladie chronique des agglutinines froides ;
- les formes aiguës curables survenant classiquement après une pneumopathie atypique chez l'adulte.

Ainsi, dans une série de 76 AHAA de type $M C'$ + agglutinines froides, ces auteurs (63) comptent 23 formes transitoires (soit 30 %) dont 15 consécutives à une maladie infectieuse et 8 apparemment idiopathiques.

Etude en fonction de l'étiologie

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES
AUX MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES

I. LES LYMPHOPATHIES EN CAUSE

Dans notre série de 107 malades, nous avons retrouvé l'association AHAA-lymphopathie dans 30 obs., soit dans 28 % des cas. HOMBERG et SALMON (62), dans une série plus importante que la notre (341 cas), ont relevé cette association dans 30 % des cas.

Nos 30 lymphopathies se subdivisent en :

- 13 L.L.C.
- 5 maladies de Waldenström
- 1 moelle lymphoïde
- 9 lymphomes non hodgkiniens
- 1 lymphome hodgkinien
- 1 plasmocytome.

1. Les L.L.C. (observations n° 1 à 13)

Leur diagnostic est plus ou moins facile selon les formes cliniques. Dans 8 observations, il s'agit de formes typiques complètes, associant polyadénopathies, splénomégalie, hyperleucocytose avec lymphocytose, infiltration lymphoïde médullaire. Dans les 5 autres observations, il s'agit de formes incomplètes :

- absence d'adénopathies dans 1 cas ;
- absence d'infiltration lymphoïde médullaire dans 1 cas ;
- hyperleucocytose (29.000 GB) isolée avec formule lymphocytaire dans 1 cas (obs. n° 3) ; le tableau se complète plus tard ;
- formes aleucémiques dans 2 cas : forme initialement hépatosplénique dans l'observation n° 2 ; forme initialement médullosplénique dans l'observation n° 1. Cette dernière observation est intéressante car elle se présente, au départ, comme une AHAA avec moelle lymphoïde et ce n'est que l'examen de la pièce de splénectomie qui fait la preuve de la lymphopathie.

Chronologiquement, la L.L.C. est toujours existante au moment de l'installation de l'AHAA :

- dans 5 cas, L.L.C. et AHAA ont été découvertes simultanément ;
- dans 8 cas, la L.L.C. avait été découverte avant la survenue de l'AHAA (3 mois à 8 ans d'intervalle).

2. Les maladies de Waldenström (observations n° 15 à 19) :

Leur diagnostic repose sur l'existence d'une infiltration lymphoïde ou lymphoplasmocytaire médullaire, et d'une macroglobulinémie.

Chronologiquement, la découverte de l'anémie hémolytique et de la lymphopathie a été simultanée dans 4 observations. Dans le 5e cas, l'anémie était connue depuis 4 ans lors de la découverte de la macroglobulinémie (obs. n° 18).

3. Moelle lymphoïde (observation n° 14)

L'AHAA de type non γ_G est associée à une infiltration lymphoïde médullaire (30 %) sans lymphocytose sanguine. L'infiltration lymphoïde et une discrète splénomégalie (1 TD) persistent un an après la disparition de l'anémie hémolytique.

4. Les lymphomes et le plasmocytome

Le diagnostic repose sur les données cytologiques et histologiques. Parmi les 9 lymphomes non hodgkiniens, 3 ont été classés (Dr BRYON) ; il s'agissait d'un type 3 dans 1 cas, d'un type 4 dans 2 cas.

La chronologie des 2 affections associées est particulière dans cette petite série. En effet :

- dans 7 observations sur 11, l'AHAA précède le lymphome. Celui-ci se révèle cliniquement 18 mois à 16 ans (obs. n° 23) plus tard ;
- dans 4 observations seulement, l'AHAA complique un lymphome ou un plasmocytome existant. Dans 3 de ces observations, la découverte de la lymphopathie est déjà ancienne : 10 ans dans l'observation n° 22, 7 ans dans l'observation n° 28, 2 ans dans l'observation n° 30). Dans le dernier cas, la découverte des 2 affections est concomitante.

5. Au total

AHAA et lymphopathie sont découvertes simultanément dans 11 cas :

- 5 L.L.C. sur 13
- 1 Moelle lymphoïde
- 4 Waldenström sur 5
- 1 Lymphome sur 11

La découverte de la lymphopathie a précédé celle de l'AHAA dans 11 cas :

- 8 L.L.C. sur 13
- 3 Lymphomes sur 11

La découverte de l'AHAA a précédé celle de la lymphopathie dans 8 cas :

- 1 Waldenström sur 5
- 7 lymphomes sur 11

II. AGE ET SEXE

1. Sexe

Les 30 malades se répartissent en 16 hommes et 14 femmes.

La prédominance féminine n'est donc pas retrouvée globalement.

Dans le groupe des L.L.C. et Waldenström, c'est une majorité d'hommes qui se dégage (12 hommes et 7 femmes) et ceci est en accord avec la prédominance masculine classique dans la L.L.C. Dans le groupe des lymphomes, le rapport des sexes est inverse (4 hommes pour 7 femmes). Ceci est en contradiction avec la prédominance masculine généralement observée dans les lymphomes. Cette différence tient probablement au caractère restreint de la série et à son mode de recrutement orienté vers la recherche des AHAA. La prédominance masculine est effectivement retrouvée dans les séries plus importantes de la littérature (96).

2. Age

Les constatations sont assez voisines de celles faites dans l'étude globale avec quelques nuances :

- moyenne d'âge générale plus haute (60 ans contre 57 ans) ;
- moyenne d'âge des hommes nettement plus haute (58 ans contre 50 ans) mais restant inférieure à celle des femmes (65 ans).

3. Remarques

L'étude de l'âge et du sexe permet de faire les constatations suivantes :

- la fréquence des lymphopathies chez les malades porteurs d'une AHAA est plus importante chez l'homme (37 %) que chez la femme (22 %) ;
- après 50 ans, cette fréquence s'élève à 46 % chez l'homme mais n'est que de 21 % chez la femme.

Donc, si cette série est représentative, une AHAA se développant chez un sujet de plus de 50 ans compliquera ou annoncera une lymphopathie

- 1 fois sur 2 s'il s'agit d'un homme ;
- 1 fois sur 5 s'il s'agit d'une femme.

III. DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

1. Les signes cliniques

Le début est le plus souvent progressif (76 % des cas).

Les signes cliniques propres à la lymphopathie s'ajoutent et s'intriquent avec les signes d'hémolyse.

La fréquence de l'ictère n'est pas modifiée par rapport à l'étude globale (67 %).

La splénomégalie est un peu plus fréquente que dans l'étude globale (67 % contre 53 %). Elle est souvent assez volumineuse (3 travers de doigts à un travers de main), notamment dans les L.L.C. et dans les maladies de Waldenström.

Les adénopathies, exceptionnelles dans les AHAA d'autres étiologies, viennent, ici, compléter le tableau initial dans 11 cas :

- 9 des 13 L.L.C.
- 2 des 11 lymphomes (mais nous avons vu que 7 lymphomes n'existaient pas cliniquement au début de l'AHAA).

2. Données biologiques

L'anémie est souvent intense, notamment lorsque la lymphopathie est une L.L.C. ou une maladie de Waldenström (nombre de GR inférieur à 2 millions dans 52 % des cas).

Les signes d'hémolyse (érythroblastose, bilirubinémie, réticulocytose) n'ont aucune particularité.

Le test de Coombs direct a donné les résultats suivants :

	γ_G	non γ_G	mixte
L.L.C. + moelle lymphoïde	3	1 (M.L.)	10
Waldenström	1	2	2
Lymphomes + plasmocytome	3	6	2
Total	7	9	14

TABLEAU N° 3

A.H.A.A. IDIOPATHIQUES et A.H.A.A. ASSOCIEES

à une LYMPHOPATHIE EVOLUTIVE

		A.H.A.A. Idiopathiques (44 malades)	A.H.A.A. au cours d'une lymphopathie évolutive (24 malades)
SEXE	H	16 soit 36 %	14 soit 58 %
	F	28 soit 64 %	10 soit 42 %
MOYENNE D'AGE	Globale	54 ans	60 ans
	H	42 ans	57 ans
	F	60 ans	65 ans
ANTICORPS	Y _G	28 cas soit 63,6 %	6 cas soit 25 %
	non Y _G	6 cas soit 13,7 %	5 cas soit 21 %
	mixte	10 cas soit 22,7 %	13 cas soit 54 %
CLINIQUE	ictère	75 %	63 %
	splénomégalie	57 %	69 %
	adénopathies	0	10 cas sur 24
	GR < 2 M	54,5 %	54 %
	leucocytose	21 %	45 %
	thrombopénie	13,5 %	33 %
	½ vie < 10 j	9 cas sur 17 (53 %)	3 cas sur 7 (47 %)
Evolution de l'anémie	seq. splénique	13 cas sur 15 (86 %)	6 cas sur 8 (75 %)
	Favorable	31 cas soit 75,5 %	7 cas = 29 %
	Défavorable	10 cas soit 24,5 %	17 cas = 71 %
Disparition de l'anticorps		13 cas sur 32 soit 40 %	4 cas sur 22 soit 18 %
Délais de guérison	< 6 mois	19 cas = 61 % des guéris	3 cas = 43 % des guéris
	6 mois à 2 ans	11 cas = 36 % "d° "	3 cas = 43 % " "
	> 2 ans	1 cas = 3 % " "	1 cas = 14 % " "
Total des décès		9 cas = 22 %	18 cas = 75 %

Ces anticorps sont moins souvent retrouvés libres dans le sérum que dans l'étude globale :

- Ig dans 7 cas ;
- agglutinines froides élevées dans 3 cas (obs. n° 26, 18, 16).

L'étude isotopique pratiquée chez 9 malades porteurs d'une lymphopathie en évolution (4 L.L.C., 3 Waldenström, 1 moelle lymphoïde, un lymphome) ont montré :

- une hémolyse intense dans 4 cas ($\frac{1}{2}$ vie inférieure à 12 jours) ;
- une hémolyse très modérée dans 5 cas ($\frac{1}{2}$ vie supérieure à 17 jours).

Les comptages externes pratiqués dans 8 cas ont montré :

- une séquestration splénique dans 6 cas ;
- une séquestration mixte hépato-splénique dans 2 cas.

Les globules blancs :

- une hyperleucocytose supérieure à 25.000 avec formule lymphocytaire est notée dans 11 cas (11 L.L.C.) ;
- une leucopénie a été notée dans 2 cas (lymphomes) et a entraîné le décès par complications infectieuses dans l'un de ces 2 cas.

Les plaquettes :

La thrombopénie est très fréquente chez les malades porteurs d'une L.L.C. ou d'une maladie de Waldenström (8 cas sur 19). Elle est d'intensité variable :

- moins de 50.000 pl. dans 3 cas (il s'agit de 3 maladies de Waldenström avec anticorps antiplaquettes) ;
- entre 50 et 100.000 pl. dans 4 cas ;
- entre 100 et 120.000 pl. dans 1 cas.

Il faut souligner le caractère sévère et tenace des thrombopénies auto immunes associées aux maladies de Waldenström : dans l'observation BRO.. (n° 15), elle résiste à la corticothérapie disparaît après splénectomie mais récidive à la phase terminale et a une part de responsabilité dans le décès.

Dans l'observation n° 16, la thrombopénie rechute sous corticothérapie et le purpura généralisé qu'elle entraîne a probablement un rôle dans le décès. Dans les autres cas, la thrombopénie perturbe peu l'évolution : souvent, elle régresse ; plus rarement elle persiste modérée et bien supportée.

Autres examens :

L'électrophorèse a montré :

- l'existence d'une macroglobulinémie dans 5 observations ;
- une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 2 observations ;

- une hypogammaglobulinémie dans 4 observations.

D'autre part, une protéinurie de Bences Jones a été mise en évidence dans 3 observations de L.L.C. (obs. n° 2, 8, 10).

IV. EVOLUTION

Sur les 30 malades, 29 ont été traités :

- 12 par la seule corticothérapie ;
- 17 par une association corticoïdes-immunodépresseurs ; de plus, 3 de ces 17 malades ont été splénectomisés.

1. Evolution favorable de l'anémie :

13 cas sur 30 (43 %).

Ces 13 AHAA à évolution favorable se subdivisent en :

- 7 formes rapidement résolutive sans rechutes ;
- 6 formes résolutive avec rechutes et évolution finalement favorable.

Les délais entre le début du traitement et la disparition de l'anémie sont :

- inférieurs à 6 mois dans 9 cas ;
- compris entre 6 mois et 2 ans dans 3 cas ;
- voisins de 8 ans dans le dernier cas.

La disparition des anticorps a été notée dans 9 cas. La disparition du non X_G avec persistance du Y_G a été notée dans 1 cas. Dans les 3 autres cas, les contrôles immunologiques n'ont pas été refaits au-delà du 2e mois.

Parmi ces 13 malades dont l'anémie a évolué favorablement, 9 sont décédés des suites de leurs lymphopathies, dans des délais variant de quelques mois à 21 ans après la guérison de l'anémie hémolytique.

Deux autres malades ont été suivies 4 à 5 ans après la disparition de leur anémie. Il s'agit de 2 cas particuliers : dans le cas FAR... (obs. n° 21), la guérison du lymphome a permis la disparition de l'hémolyse ; dans le cas PER.. (obs. n° 14), la lymphopathie se résumait à une simple moelle lymphoïde.

Les deux derniers malades ont été perdus de vue 3 mois après la correction de leur anémie.

2. Evolution défavorable de l'anémie :

17 cas sur 30 (57 %).

Ces 17 cas se subdivisent en :

- 12 formes persistantes ;
- 5 formes avec rémission suivies de rechute.

15 de ces malades sont décédés. Les 2 autres sont en cours d'évolution (2e année et 5e année d'évolution).

3. Au total

Les décès sont très nombreux : 24 malades sur 30 (80 %).

Sur ces 24 décès, 19 sont étroitement liés à la lymphopathie :

- complications infectieuses : 5 cas ;
- transformation sarcomateuse d'une L.L.C. : 2 cas ;
- poussée évolutive d'une L.L.C. ou d'un Waldenström : 3 cas ;
- évolution terminale d'un lymphome : 8 cas ;
- leucémie aiguë lymphoblastique (5 ans après le lymphome) dans 1 cas (obs. n° 23).

Dans les autres cas, le décès est dû :

- à une poussée de déglobulisation entraînant la décompensation d'une insuffisance cardiaque (1 cas) ;
- à une cause neurologique (3 cas) ;
- à une nécrose myocardique (1 cas).

Les délais de survenue du décès par rapport au début de l'anémie sont :

- inférieurs à 6 mois dans 5 cas ;
- compris entre 6 mois et 2 ans dans 5 cas ;
- supérieurs à 2 ans dans 14 cas (dont 7 avec délai supérieur à 5 ans).

V. INFLUENCE DE LA LYMPHOPATHIE SUR L'ANEMIE

Il nous a paru indispensable d'étudier séparément l'évolution de l'anémie hémolytique :

- lorsqu'elle est associée à une L.L.C. ou à une maladie de Waldenström ;
- lorsqu'elle est associée à un lymphome ;
- lorsqu'elle est associée à une lymphopathie en évolution au moment de l'anémie, quelle que soit cette lymphopathie.

Les résultats globaux sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Lymphomes (11)	L.L.C.- Waldenström (19)	Lymphopathies en évolution (19 + 5 = 24)
-------------------	--------------------------------	--

Evol. favorable de l'anémie 8 cas = 72 % 5 cas = 26 % 7 cas = 29 %

Evol. défavorable de l'anémie 3 cas = 28 % 14 cas = 74 % 17 cas = 71 %

Décès 9 cas = 81 % 15 cas = 78 % 18 cas = 75 %

Commentaires

a) La fréquence des décès est voisine dans tous les groupes car ils sont sous la dépendance des lymphopathies quelle qu'elle soit ;

b) Dans le groupe des lymphomes, l'évolution favorable de l'anémie est exceptionnellement fréquente. Ceci est dû au fait que dans les 2/3 des cas le lymphome se déclare tardivement et n'est pas évolutif au moment où se développe l'anémie. Celle-ci se comporte alors comme une AHAA indépendante :

c) Les lymphopathies patentes semblent influencer défavorablement sur l'évolution de l'anémie. Plusieurs faits en témoignent :

- la faible fréquence de l'évolution favorable de l'anémie (29 % contre 62 % dans la population globale) ;
- l'existence de poussées hémolytiques contemporaines, de poussées leucocytaires ou ganglionnaires dans les L.L.C. ;
- les liens étroits entre l'anémie et le lymphome dans l'observation n° 21 : l'anémie hémolytique, rebelle au traitement et récidivant à l'occasion d'une poussée évolutive du lymphome, disparaît spontanément après l'exérèse de celui-ci.

d) Il faut noter enfin la sévérité particulière de l'hémolyse au cours des poussées de Waldenström.

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES IDIOPATHIQUES

Ces observations ont en commun :

- un bilan étiologique initial négatif. Ce bilan étiologique n'est pas toujours très complet, mais comprend en général et au minimum : un examen clinique, un hémogramme, un myélogramme, une électrophorèse, une graphie pulmonaire ;
- la non-survenue d'affections "causales" au cours de l'évolution. .
Nous avons ainsi éliminé de ce groupe d'AHAA idiopathiques 11 malades dont le bilan étiologique initial était négatif mais qui ont développé plus tard un lymphome, un cancer, un L.E.D. Il est probable que nous aurions plus de 11 malades dans ce cas si l'évolution lointaine de tous nous était connue.

I. DONNEES ETIOLOGIQUES

1. Fréquence

Ces AHAA idiopathiques représentent 41,2 % de notre série.

2. Age et sexe

La prédominance féminine est nette : 28 femmes (63,5 %) pour 16 hommes. Là encore, cette prédominance n'existe qu'après 60 ans (20 femmes pour 5 hommes) et est compensée en partie par une majorité d'hommes avant 40 ans (9 hommes pour 4 femmes). Ceci est illustré par les moyennes d'âge :

- globale	:	54 ans
- femmes	:	60 ans
- hommes	:	42 ans

II. DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Elles ne semblent pas significativement différentes des données de l'étude globale.

Le début est le plus souvent progressif (80 %) expliquant le caractère souvent macrocytaire de l'anémie (40 %).

Le tableau clinique et biologique est le plus souvent typique :

- ictère dans 75 % des cas ;
- splénomégalie très inconstante : 57 % des cas ;
- hyperérythroblastose médullaire dans 97 % des cas ;
- hyperréticulocytose dans 82 % des cas ;
- hyperbilirubinémie indirecte dans 77 % des cas.

L'anémie est souvent intense (nombre de GR inférieur à 2 millions dans 54 % des cas). Elle est la conséquence d'une hémolyse souvent intense, comme en témoignent les 17 études isotopiques pratiquées :

- demi-vie des GR inférieure ou égale à 10 jours dans 9 cas ;
- demi-vie des GR comprise entre 10 et 15 jours dans 4 cas ;
- demi-vie des GR supérieure à 15 jours dans 4 cas.

Les comptages externes pratiqués dans 15 cas ont montré :

- une séquestration splénique dans 13 cas ;
- une séquestration mixte hépato splénique dans 2 cas.

Cette hémolyse intense avec séquestration splénique peut s'expliquer par la nature des anticorps responsables de ces AHAA idiopathiques :

- X_G : 28 cas (63,6 %)
- non X_G : 6 cas (13,7 %)
- mixte : 10 cas (22,7 %)

Or, nous avons vu dans un chapitre précédent, et cela se vérifie dans la littérature, que dans les AHAA de type X_G et mixte (ici majoritaires à 86 %) l'hémolyse est souvent intense et la séquestration essentiellement splénique.

L'anticorps X_G a été retrouvé dans le sérum dans 37 % des cas tandis que l'auto-agglutination à froid a été positive dans 19 % des cas.

L'anémie n'est associée à une thrombopénie que dans 6 observations (13,5 %) ; dans une seule de ces observations la thrombopénie est majeure (20.000 pl.) mais elle régresse spontanément. Par ailleurs, dans 10 observations, on relève une hyperleucocytose (en général, GR inférieurs à 20.000) avec polynucléose dans 9 cas et formule lymphocytaire dans 1 cas.

III. EVOLUTION

L'étude de l'évolution portera sur 41 des 44 dossiers d'AHAA idiopathiques.

3 de ces 41 malades n'ont pas été traités ; il s'agissait de 3 AHAA non $\times_g$ dont l'une avec taux d'agglutinines froides élevé. L'une a guéri spontanément ; les deux autres ont persisté. Les 38 autres malades ont reçu une corticothérapie :

- seule dans 23 cas ;
- associée à l'ACTH dans 6 cas ;
- associée à un immunodépresseur dans 7 cas ;
- associée aux 2 médicaments dans 2 cas.

1. Evolution favorable de l'anémie hémolytique

- Elle a été notée dans 31 observations (75,5 %) qui se subdivisent en :
 - . 16 formes rapidement résolutives sans rechute (39 %) ;
 - . 14 formes à résolution rapide suivie de rechute et évolution finalement favorable (34,1 %) ;
 - . 1 forme prolongée sans rechute (2,4 %).

Les délais entre le début du traitement et la correction définitive de l'anémie sont :

- . inférieurs à 6 mois dans 19 cas (46,3 %) ;
- . compris entre 6 mois et 2 ans dans 11 cas (26,8 %) ;
- . supérieurs à 2 ans dans 1 cas (2,4 %).

La disparition des anticorps a été notée dans 13 observations.

La persistance prolongée de l'anticorps (de 18 mois à 14 ans) a été notée dans 9 observations. Dans les autres cas, les contrôles immunologiques n'ont plus été faits au-delà des premiers mois d'évolution.

- Parmi ces 31 malades, 3 sont décédés sans rechute de leur anémie. Les délais entre la correction de l'anémie et le décès varient de 3 mois à 2 ans. La cause du décès est neurologique dans 2 observations. Dans la 3e observation, le décès n'a rien à voir avec l'AHAA (décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique).

Pour les 28 autres malades, le recul est :

- inférieur à 1 an dans 3 cas ;
- compris entre 1 et 5 ans dans 14 cas ;
- supérieur à 5 ans dans 11 cas ;
- supérieur à 10 ans dans 5 cas.

2. Evolution défavorable de l'anémie hémolytique

Elle a été notée dans 10 cas (24,5 %) qui se subdivisent en :

- 9 formes persistantes ;
- 1 forme avec rémission suivie de rechute.

6 de ces 10 malades sont décédés. Les délais entre la découverte de l'anémie et le décès varient entre 3 mois et 5 ans. Les causes de la mort sont :

- l'anémie sur terrain cachectique dans 1 cas ;
- un accident vasculaire cérébral dans 1 cas ;
- une bronchopneumopathie chez un vieillard dans 1 cas ;
- cause inconnue dans 3 cas.

Les 4 autres malades sont ou étaient toujours anémiques lorsqu'ils ont été perdus de vue après 10 mois, 6 ans et 8 ans d'évolution.

3. Au total

Nous avons appris le décès de 9 des 41 malades :

- 6 sont décédés anémiques ;
- 3 sont décédés après guérison de l'anémie hémolytique.

Un seul de ces décès est dû à l'anémie proprement dite. Trois autres ont une origine neurologique. Dans les autres cas, la cause est inconnue ou n'a rien à voir avec l'AHAA.

Parmi les 32 malades dont nous n'avons pas appris le décès :

- 18 sont considérés comme guéris (recul supérieur à 1 an dans 25 cas) ;
- 4 sont encore en évolution ou l'étaient encore au moment où ils ont été perdus de vue.

IV. CONCLUSION

Comparaison des AHAA idiopathiques et des AHAA associées aux lymphopathies :

Sur le plan de l'âge et du sexe que sur le plan clinique et évolutif, les 44 AHAA idiopathiques ne se différencient pas significativement des 107 AHAA prises dans leur ensemble. Par contre, elles s'opposent en bien des points aux AHAA associées aux lymphopathies.

La population des AHAA idiopathiques est globalement plus jeune que celle des AHAA associées aux lymphopathies mais cela est surtout net pour les hommes ; d'ailleurs, on remarque que parmi les 13 hommes jeunes (moins de 40 ans) de notre série, 9 sont porteurs d'une AHAA idiopathique.

Le tableau clinique est voisin dans les 2 populations, peut-être plus souvent typique dans les idiopathiques. A noter cependant qu'au cours des lymphopathies, la splénomégalie et la thrombopénie sont plus fréquentes et que le tableau clinique est parfois complété par l'existence d'adénopathies.

L'évolution, enfin, est nettement plus péjorative dans les AHAA associées aux lymphopathies, parce que les décès sont plus fréquents mais aussi parce que l'évolution favorable de l'anémie est assez rare et que les thrombopénies associées sont parfois sévères.

Considérations sur le diagnostic,
le pronostic et le traitement

Les résultats de l'étude de ces 107 observations nous permettent de tirer quelques conclusions.

I. DIAGNOSTIC

Le problème diagnostique se pose dans 2 circonstances :

- problème d'une anémie survenant dans le cadre d'une lymphopathie, d'un L.E.D. ou d'une autre affection pouvant s'accompagner d'une AHAA. Dans ces cas, un bilan d'hémolyse avec tests immunologiques devra être pratiqué systématiquement. On sait en effet que la fréquence d'apparition d'une AHAA au cours d'une L.L.C. varie de 10 à 25 % selon les auteurs (37 - 64). La fréquence de ces AHAA au cours des L.E.D. est bien plus faible : 2 à 6 % des L.E.D. ;

- problème d'une anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire (dans plusieurs de nos observations, l'anémie a été considérée à tort comme d'origine carencielle et traitée par la vitamine B12) d'installation aiguë ou plus fréquemment progressive. L'absence d'ictère et de splénomégalie est relativement fréquente et ne doit pas faire écarter le diagnostic. Par contre, les signes de régénération médullaire (hyper-réticulocytose périphérique et surtout hyperérythroblastose médullaire) sont presque constants et leur absence devrait, en dehors de circonstances particulières, faire douter du diagnostic.

Dans les 2 cas, le test de Coombs direct sera indispensable. Cependant, sa négativité ne permet pas de repousser l'hypothèse d'une anémie hémolytique auto immune. Ainsi, il est admis qu'il faut plus de 100 molécules d'IgG fixés sur chaque G.R. pour que le T.C.D. soit positif (Garatty cité par Prunier, (91) et Gilliland (51-52)). Ceci expliquerait que 2 à 4 % d'authentiques AHAA aient un test de Coombs direct négatif (100).

Dans 3 de nos observations (n° 61, 91, 105), le test de Coombs direct initial était négatif ; il ne s'est positif que quelques mois plus tard. Il ne faut donc pas hésiter à répéter les examens immunologiques si le contexte rend le diagnostic probable. D'autre part, il peut

être utile de pratiquer d'autres tests comme le test à la papaine directe, le test de consommation de l'antiglobuline ou l'auto agglutination en polybrène. Ces différentes techniques sont parfois plus sensibles que le test de Coombs direct.

Ainsi dans notre observation n° 91, les anticorps non révélés par le T.C.D. sont mis en évidence par le polybrène.

La discordance entre test de Coombs direct et hémogramme est encore notée dans les observations n° 55 et 83 : après une période initiale de positivité, le T.C.D. se négative alors que l'anémie persiste.

Dans tous ces cas douteux, on pourra avoir recours aux épreuves isotopiques qui objectiveront ou confirmeront l'hémolyse.

II. PRONOSTIC

Le pronostic global reste réservé, mais les résultats de cette étude nous rendent plus optimiste que beaucoup d'auteurs. En effet, nous avons trouvé 62 % de guérisons (55 % si nous excluons les 7 malades considérés comme guéris pour lesquels nous disposons d'un recul inférieur à 1 an).

DAUSSET (33) en 1959 ne comptait que 36 guérisons sur 128 malades (28 %) avec 16 autres cas d'anémies hémolytiques chroniques bien compensées (12 %).

DACIE (30, 31) cité par ZITOUN (122) rapporte 14 % de guérisons en 1962 et 27 % en 1969.

L'étude de l'évolution de nos 101 observations d'AHAA avec un recul de quelques mois à une vingtaine d'années et la consultation de quelques autres séries de la littérature nous amène à essayer de définir quelques éléments du pronostic.

1. Nous n'avons pas retrouvé la valeur péjorative attribuée par certains auteurs (2, 29, 33) à la sévérité de l'anémie initiale, à la présence d'un anticorps sérique (en dehors des agglutinines froides) ou à une thrombopénie associée. Celle-ci a une évolution tantôt indépendante, tantôt calquée sur celle de l'anémie. Le pourcentage de guérison de l'anémie chez les malades thrombopéniques (moins de 100.000 pl.) est voisin de celui observé lorsque le nombre de plaquettes est normal. Cependant, nous avons signalé la gravité de la thrombopénie dans 3 observations (dont 2 malades de Waldenström) où elle a un rôle fatal. Dans les autres cas, elles n'ont pas posé de problème particulier et nous n'avons pas constaté comme DEGOS qu'elles allongeaient la durée du traitement (31).

2. L'âge et le sexe ont eu peu d'influence sur l'évolution. Les cas favorables ont cependant été un peu plus fréquents chez la femme (68 %) que chez l'homme (52 %) et un peu plus fréquents chez les malades de moins de 50 ans (72 %) que chez les malades de plus de 50 ans (58 %). Les décès représentent 31 % des moins de 50 ans et 56 % des plus de 50 ans.

D'autre part, nous avons remarqué dans notre série que, parmi les hommes de plus de 50 ans porteurs d'une AHAA, un sur deux présentait une lymphopathie.

3. L'un des éléments essentiels du pronostic est la nature de l'affection causale.

- le pronostic est réservé au cours des lymphopathies évolutives.

L'évolution de l'anémie y est rarement favorable dans notre étude (29 %). Cependant HOMBERG, dans une série de 54 malades porteurs d'une association AHAA-LLC ne signale qu'un tiers d'AHAA chroniques (64). Il a constaté comme nous l'évolutivité particulière de l'AHAA au cours de la maladie de Waldenström. Comme lui, nous avons noté que, chez tous ces malades immunodéprimés, la corticothérapie facilite l'apparition de complications infectieuses graves et souvent fatales.

Au cours de la maladie de Hodgkin, les AHAA ont la réputation d'être sévères. Dans notre seule observation de ce type (n° 20), l'évolution de l'anémie est favorable mais elle y survient 5 ans avant la maladie de Hodgkin. Au cours des lymphomes non hodgkiniens, il semble que l'hémolyse soit sévère et tenace (96) mais peut être contrôlée par la chimiothérapie associée ou non à une splénectomie (67). L'exérèse d'un lymphome peut parfois amener la guérison de l'AHAA (obs. n° 21 et 30).

- Au cours du L.E.D. (obs. n° 43 à 45), les AHAA paraissent également très évolutives. Dans l'observation n° 43, des rechutes ont lieu périodiquement pendant 8 ans ; la malade est actuellement en rémission grâce à une splénectomie pratiquée il y a 30 mois. Dans l'observation n° 44, on note également l'inefficacité du traitement médicamenteux. VIDEBAECK (118) a publié 10 autres observations. L'évolution de l'anémie a été favorable dans 4 cas et défavorable dans les 6 autres malgré la corticothérapie et la splénectomie.

- Il est difficile d'établir un pronostic propre aux AHAA associées aux cancers car la relation entre les deux affections est souvent très hypothétique. Dans quelques observations de la littérature (3, 55, 87), un lien étroit a pu être mis en évidence ; l'anémie a, alors, une évolution calquée sur celle du cancer (disparition lors de l'exérèse de la tumeur ; rechute lors de la récurrence néoplasique).

- Le pronostic est bien meilleur dans les affections virales.

Les AHAA y sont souvent transitoires (obs. n° 37, 38, 39). Classiquement, les plus sévères accompagnent les hépatites virales (obs. n° 34) et les infections à cytomégalo-virus (26).

Dans notre cas de Mononucléose infectieuse (obs. n° 33), l'anémie persiste au bout de 7 ans. Cependant, MADIGAND en publie 5 autres observations avec guérison constante dans les 5 premières années (80).

- Le pronostic est également bon lorsqu'un traitement étiologique est possible.

Ainsi, les AHAA consécutives à la prise d'alphaméthyl-dopa (73) ou d'acide méfénamique (94, 107) régressent rapidement à l'arrêt de ces médicaments. De même, les AHAA symptomatiques d'un kyste ovarien guérissent facilement après excision de celui-ci. Cela a été constaté dans notre observation n° 42 et dans de nombreuses publications (7, 8, 34).

Enfin, l'anémie hémolytique associée à une rectocolite hémorragique disparaît parfois après colectomie (6, 113).

- Le pronostic des formes idiopathiques est bon : 75 % d'évolution favorable de l'anémie dans notre série (63 % si l'on exclut les malades pour lesquels le recul est inférieur à 1 an). Notre série est plus optimiste que celle d'ALLGOOD (2) ou que celle de ZITOUN (122) qui rapportent respectivement 53 % et 44 % de guérison. Cependant, ce pronostic est entaché par la toujours possible survenue tardive d'une maladie grave (lymphome, cancer, lupus). Ce fut le cas dans 11 de nos observations.

4. L'autre élément essentiel du pronostic est la nature de l'anticorps.

- Les AHAA de type γ G ont le meilleur pronostic parce que leur corticostéro-sensibilité permet des guérisons rapides et fréquentes (73 % ou 70 % si l'on exclut les malades pour lesquels le recul est inférieur à 1 an) et parce qu'elles sont souvent idiopathiques.
- Les AHAA de type non γ G ont de moins bon pronostic parce que les guérisons sont moins fréquentes (51 % ou 47 % si l'on exclut les malades pour lesquels le recul est inférieur à 1 an) et parce qu'elles sont souvent secondaires à des maladies graves.
- Les AHAA de type mixte se rapprochent des non γ G sur le plan du pronostic (50 % de guérisons rapportées, en excluant les malades dont le recul est inférieur à 1 an) mais ont souvent un pronostic favorable supplémentaire : les récurrences sont moins fréquentes.
- Enfin, la présence d'agglutinines froides à un taux élevé semble être un facteur défavorable chez l'adulte.

5. Le dernier élément du pronostic est l'efficacité du traitement.

Il semble que la rétrocession rapide (moins de 3 ans) sous traitement soit de bon pronostic.

Sur 53 malades dont l'anémie a rétrocedé en moins de 3 mois, 45 (soit 84 %) ont eu une évolution finalement favorable (dont 20 après rechute).

III. QUELQUES REFLEXIONS SUR LE TRAITEMENT

1. La corticothérapie

Elle représente le traitement de base dans presque toutes nos observations.

L'évolution favorable de l'anémie a été obtenue dans les deux tiers des cas par la seule corticothérapie.

Parmi les divers schémas thérapeutiques utilisés, le plus souvent efficace nous a paru être celui qui utilise d'abord de fortes doses de deltacortisone (1 à 2 Mg/kg pendant 2 à 4 semaines), puis des doses lentement dégressives pendant au moins 6 mois. Cette durée de 6 mois semble être un minimum.

Ainsi, parmi 24 de nos malades dont la corticothérapie initiale a été inférieure à 6 mois, 18 ont rechuté alors même que, dans plusieurs cas, l'anticorps avait disparu.

Cependant, la corticothérapie reste parfois sans effet. Cette corticorésistance est très bien illustrée dans deux de nos observations. Dans l'observation n° 34, la corticorésistance est totale et une splénectomie salvatrice doit être pratiquée en urgence. Dans l'observation n° 57, une hémolyse très intense persiste malgré le traitement, obligeant à des transfusions nombreuses (16 flacons de sang et 20 flacons de GR dans les deux premières semaines). Une amélioration est finalement obtenue par l'adjonction d'immunodépresseurs.

La fréquence de ces AHAA hautement corticorésistantes serait de 10 à 20 % dans certaines séries. Les problèmes thérapeutiques sont alors très difficiles. La corticothérapie à très fortes doses peut être tentée, de même que l'adjonction d'ACTH ou d'un immunodépresseur. La splénectomie reste le dernier recours. Cependant, avant de procéder à cette escalade thérapeutique, il conviendra d'avoir éliminé une cause curable (kyste ovarien, etc..) dont le traitement résoudrait tous ces problèmes.

2. Les splénectomies

Les indications et les résultats des 10 splénectomies figurent sur le tableau n° 4.

La splénectomie a été pratiquée 8 fois dans un but thérapeutique et 1 fois dans un but diagnostique ; dans le dernier cas, l'indication exacte nous est mal connue.

Dans les 9 cas où l'indication était thérapeutique, l'anémie (ou la thrombopénie) s'est corrigée dès la période post opératoire. Cependant ces bons résultats immédiats sont tempérés par des rechutes fréquentes (5 cas sur 9) à plus ou moins longue échéance (7 mois à 21 ans).

A titre comparatif, GOLDBERG (53), cité par HABIBI (58) rapporte 11 cas de rémissions durables (6 mois à 7 ans de recul) sur 13 splénectomisés avec rapport $\frac{\text{rate}}{\text{foie}}$ compris entre 2,2 et 4,4. HABIBI rapporte 12 succès sur 14 splénectomisés avec rapport $\frac{\text{rate}}{\text{foie}}$ supérieur à 1, 3 succès sur 10 malades avec rapport $\frac{\text{rate}}{\text{foie}}$ compris entre 1 et 2.

ALLGOOD et CHAPLIN (2) constatent la même corrélation entre les données isotopiques et les résultats de la splénectomie ; ils obtiennent 68 % de rémissions complètes après splénectomie, mais seulement 44 % sont durables.

La splénectomie reste donc un moyen efficace, utilisable en cas d'échec des autres thérapeutiques. Elle sera d'autant plus bénéfique que l'indication en aura été posée avec rigueur : le pourcentage de succès varie entre 90 et 100 % si l'on ne retient que les cas avec sequestration splénique importante et exclusive. Mais les rechutes sont toujours possibles.

Observations	Ac	Indication	Dose foie	T 1/2 au début	Résultats immédiats	Résultats lointains
Obs. n° 61 (idiop.)	X G	Thérapeutique (Corticorésistance)	1,7	5 j.	Succès partiel (1.500.000 I.R.)	Résultat retrouvé 6 mois plus tard
Obs. n° 69 (idiop.)	X G	Thérapeutique (persistance d'une anémie discrète)	3	5 j.	Disparition de l'anémie	Pas de rechute 2 ans plus tard
Obs. n° 24 (lymphome)	non G	Diagnostic (rate de plus en plus grosse malgré la dis- parition de l'anémie)	1,4	20 j.	Pas d'hémopathie Pas d'hémopathie splénique	Pas de rechute l'anémie 6 ans plus tard. Disparit. de l'Ac au bout de 2 ans
Obs. n° 53 (Kc vésid.)	non G	Thérapeutique (résistance au corti- cort et aux immunodépres.)	3,5	14 j.	Disparition de l'anémie	Rechute 7 mois plus tard
Obs. n° 15 (Waldenström)	Mixte	Thérapeutique Thrombopénie auto immune majeure. Corticorésistance	Séq. splén des plaquet.		Disparition de la thrombopénie (250.000 plaquettes)	Rechute de l'anémie et de la thrombopénie 15 mois et 2 a. + tard
Obs. n° 2 (Hépatite)	Mixte	Thérapeutique - corticorésistance - grosse rate (1TM)	2,5	6 j.	Disparition de l'ané- mie, disp. du G apparition du C'	Rechute de l'anémie au bout de 9 mois
Obs. n° 34 (Hépatite)	Mixte	Thérapeutique - Hémolysé majeure - corticorésistance	?	?	Disparition de l'ané- mie Apparition des antic.	Rechute 5 ans plus tard
Obs. n° 91 (idiop.)	Mixte	Thérapeutique - corticorésistance	1,8	4 j.	disparition de l'ané- mie positivation du T.C.D.	Pas de rechute de l'anémie au bout de 5 ans
Obs. n° 43 (L.E.D.)	Mixte	Thérapeutique 8e année d'évolution avec 6 rechutes	3	4 j. puis 10 j.	Disparition de l'anémie	Pas de rechute au bout de 30 mois persist. des Ac.
Obs. n° 104 (idiop.)	Mixte	Anémie avec splénomégalie	?	.	Disparition de l'anémie	Rechute 21 ans plus tard (corticorésistible)

Tableau n° 4 : Splénectomies

Conclusions

107 observations d'anémies hémolytiques acquises auto-immunes (A.H.A.A.) de l'adulte ont été recueillies par Messieurs les Professeurs CROIZAT, REVOL et FAVRE-GILLY pendant les 20 dernières années.

Ces 107 observations se répartissent en :

- 46 A.H.A.A. de type Gamma G
- 26 A.H.A.A. de type non Gamma G
- 35 A.H.A.A. de type mixte.

L'étude étiologique met en évidence une moyenne d'âge élevée (58 ans), la prédominance féminine, qui n'est réelle qu'après 70 ans, la fréquence des lymphopathies associées (28 %). Aucune étiologie n'est retrouvée dans 42 % des cas.

L'étude de l'évolution de 101 de ces 107 A.H.A.A. montre la disparition apparemment définitive de l'anémie et des signes d'hémolyse dans 62 % des cas ; cette évolution favorable survient dans les 6 premiers mois dans la moitié des cas. La disparition de l'anémie s'est accompagnée de la disparition de l'anticorps dans 70 % de ces cas.

Nous avons appris le décès de 50 % de ces malades, mais 20 % sont décédés alors que leur anémie avait disparu. Les décès sont dûs rarement à l'anémie elle-même (4 cas sur 50) ou à une pancytopenie (2 cas), plus souvent à l'affection causale (26 cas) et en particulier aux lymphopathies (19 cas), parfois au grand âge des malades ou à des affections intercurrentes.

Ces données globales doivent être nuancées en fonction de deux facteurs :

- la nature de l'anticorps car l'évolution de l'anémie est plus souvent favorable dans le groupe des Gamma G (73 %) que dans le groupe des non Gamma G (52 %) ou des mixtes (51 %). Les décès sont aussi moins fréquents dans le groupe des Gamma G que dans les groupes des non Gamma G ou des mixtes.

- l'existence d'une affection causale et, en particulier, d'une lymphopathie, car l'évolution de l'anémie est plus souvent favorable dans les formes idiopathiques (75 %) que dans les formes associées à une lymphopathie évolutive (29 %). Et les décès sont plus fréquents dans les formes associées aux lymphopathies (75 % de décès connus) que dans les formes idiopathiques (22 %).

Enfin, il faut noter que le pronostic dépend également de la sensibilité au traitement ; en effet, 84 % des malades dont l'anémie a complètement rétrocedé au cours des 3 premiers mois ont eu une guérison définitive.

Le Président de la Thèse :

A. FAVEL

Lu et permis d'imprimer
Lyon, le 2 octobre 1979

Vu, le Doyen de l'UER Faculté
de Médecine Grange-Blanche

B. SALLE

Le Président de l'Université
Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des études médicales

D. GERMAIN

Bibliographie

- 1 - ALBAHARY C.
Thymome, myasthénie et anémie hémolytique auto immune.
Nouv. Presse Méd. 72, 1 : 1931-4.
- 2 - ALLGOOD J.W., CHAPLIN H. Jr
Idiopathic acquired auto immune hemolytic anemias. A review of forty seven cases treated from 1955 through 1965.
Am. J. Med., 1967, 43, 254.
- 3 - ANDRE R., DUHAMEL J., NAJMAN A. et coll.
Auto immune hemolytic anemia and malignant tumor of the ovary.
Press. Med., 1969, 77, 2133-36.
- 4 - ANDRE R., DUHAMEL G., SALMON CH., et coll.
Anémies hémolytiques auto immunes avec nodules lymphoïdes de la moelle osseuse.
Sem. Hôp. Paris 1968, 42, 2517.
- 5 - ANDRE R., et NAJMAN A.
Aspects actuels des anémies hémolytiques acquises à auto-anticorps.
Press. Med., 1967, 75, 2703.
- 6 - ARNER O.
Auto immune hemolytic anemia in ulcerative colitis, cured by colectomy.
Acta. Med. Scand., 1971, 189, 275-277.
- 7 - BAKER L.R
Auto immune hemolytic anemia associated with ovarian dermoïd cyst.
J. Clin. Path., 1966, 19, 264-265.
- 8 - BERNSTEIN D., NAOR S., RIKOVER M., MENAHEM H.
Hemolytic anemia related to ovarian tumor.
Obstetr. and Gynecol., 1974, 43, n°2, 276.
- 9 - BIRROW D.
Hemolytic anemia with mycoplasma pneumoniae pneumonia.
Jama. 1977, 238, n°8, 854.

- 10 - BLACK A.J.
Ulcerative colitis with auto immune hemolytic anemia.
Brit. Med. J., 1969, 2, 31-32.
- 11 - BODDARDI V.
Apparently idiopathic auto immune hemolytic anemia associated
with auto antibodies of variable serologic specificities and
characteristics terminating in lymphosarcoma.
Haemat Lat. 1968, 11, 239-246.
- 12 - BODDARDI V.
2, cases of lupus erythematosus associated with hemolytic anemia
and thrombopenia.
Haematol. lat. 1970, 13, 77-87.
- 13 - BODDARDI V., PAPA G., ANTONELLI S., GIPELLI G., LISO V., MANDELLI F.
Auto immune hemolytic anemia followed by myelomonocytic leukemia.
Haematologica, Ital., 1977, 62, n°1, 86-94.
- 14 - BODDARDI V.
Auto immune hemolytic anemia associated to the presence of an
anti i antibody in the course of Brill Symmers disease.
Haemat Lat., 1968, 11, 151-156.
- 15 - BOUSSER J., LECOMTE DE FLORIS R., CHRISTOL J., ROUSIER J.
Les anémies hémolytiques à auto anticorps symptomatiques des
lymphomes malins. Etude de 16 cas personnels.
Sem. Hop. Paris., 1961, 62, 2537.
- 16 - BOWLER A.L.
The role of the spleen and splenectomy in auto immune hemolytic
disease.
Seminars Hematol., 1976, 13, n°4, 335-48.
- 17 - BOWERS C.
Sjögren Syndrome : systemic lupus erythematosus and auto immune
hemolytic anemia. Report of a case with prolonged survival.
Cancer. Res., 1977, 37, 100, 1143-50.
- 18 - BOWEN J.
Auto immune hemolytic anemia associated with chronic lymphadenosis
and malignant lymphoma. Report of 6 cases.
Haematologica, 1977, 62, 111-115.

- 19 - BUSCARINI L.
A case of auto immune hemolytic anemia in the course of acute hepatitis.
Haematologica., 1970, 55, 68-80.
- 20 - CANALE D., FELDMAN R., ROSEN M., HARVAD M.B.
Auto immune hemolytic anemia associated with seminoma.
Medicine., 1975, 54, 411-414.
- 21 - CAYLA J., RUMON J., BIGILLI A., FAYOLLE P., VIGET J., LEVY J.
Sclérodermie et anémie hémolytique auto immune. A propos d'une observation.
Sem. Hop., Fr., 1976, 52, n°31-32, 1079-1713.
- 22 - CAZENAVE J.P., GAGNON J.A.E., GIROUARD E., BASTARACHE A.
Auto immune hemolytic anemia terminating seven years later in Hodgkin's disease.
Canad. med. Ass. J., Canada , 1973, 109, n°8, 748-752.
- 23 - CHAPMAN A.H.
Concurrent developpement of acute auto immune haemolytic anemia with rheumatoid arthritis.
Proc. R. Soc. med., 1972, 65, 1013-1015.
- 24 - CHAVES F.C.
Systemic sclerosis associated with auto immune haemolytic anemia.
Brit. J. derm., 1970, 82, 298-302.
- 25 - COHEN S.M.
Myasthenia gravis, chronic lymphocytic leukemia, and auto immune hemolytic anemia, a spectrum of thymic abnormalities.
Arch. intern. med. (Chicago) 1967, 127 : 717-20.
- 26 - C... ..
Cytomegalic inclusion body disease associated with acquired auto immune haemolytic anemia.
Brit. med. J., 1968, 2, 743-744.
- 27 - COOMBS R.R.A., MOURANT A.E. and RACE R.R.A.
A new test for the detection of weak and incomplete Rh. agglutinins.
Brit. J. Exper. Path., 1945, 26, 255.
- 28 - CHRISTENSEN B.E.
The pattern of erythrocyte sequestration in immuno haemolysis. Effects of prednisone treatment and splenectomy.
Scand. J. Haematol., 1973, 10, 120-129.

- 29 - CROSBY W.H. and RAPPAPORT H.

Auto immune hemolytic anemias. Analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 54 cases.
Blood, 1957, 12, 42.

- 30 - DACIE J.V.

The hemolytic anemias. The auto immune hemolytic anemias.
Grune et Stratton Inc., New York, 1962, p. 124.

- 31 - DACIE J.V. and WOHLLEGE S.W.

Auto immune hemolytic anemias.
Prog. Hémat., 1969, 62-100.

- 32 - DIA SEMPLE P.

Thrombocytopenia, hemolytic anemia and sarcoidosis.
Brit. Med. J., 1975, n° 5994, 440-444.

- 33 - DAUSSET J., COLOMBANI J.

The serology and the prognosis of 128 cases of auto immune hemolytic anemia.
Blood, 1969, 14, 1090.

- 34 - DE BRUYERE M.

Auto immune hemolytic anemia and ovarian tumor.
Br. J. Haematol. 1971, 23, 83-94.

- 35 - REGOS L., CLAUVEL J.P., SELLERMAN G.

Anémies hémolytiques auto immunes idiopathiques; étude et pronostic des formes chroniques.
Actual. Hématol. Fr., 1975, 3, 59-74.

- 36 - DIEROLF J., ZAPFAN E., WEILL P., TRIDENT E., DITTELY B., DUC C.,
DUBOIS J., DUBOIS J.

Sarcomes lymphoplasmoïdaires splénoérythroïdaires découverts par laparotomie au cours d'anémie hémolytique à auto anticorps.
Nouv. Press. Méd., 1975, 3, n° 23, 1402-1407.

- 37 - REGOS L., SELLERMAN G., DUBOIS J.

Leucémie lymphoïde. Progrès récents.
Bull. Mém. Soc. Méd. Sc. Paris, 1966, 107, 275.

- 38 - DUPANCE P.A.

Myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, vitiligo and auto immune hemolytic anemia.
Proc. B. Soc. Méd., 1971, 64, 51-52.

- 39 - EGHBALI M.H., LECRAND E., HOERNI M.B.
Anémies hémolytiques auto immunes et anticorps antiérythrocy-
taires irréguliers au cours des tumeurs solides.
Bordeaux Méd., 1975, 8, n° 5, 505-512.
- 40 - EVANS R.S., BAXTER E., GILLILAND R.C.
Chronic hemolytic anemia due to colds agglutinins ; a 20-year
history of benign gammopathy with response to chlorambucil.
Blood, 1973, 42, n° 3, 463-470.
- 41 - FAGIOLLO E.
Platelet and leukocyte antibodies in auto immune hemolytic
anemia.
Acta haematol., 1976, 56, n° 2, 97-106.
- 42 - FISCHER J.T.
Auto immune haemolytic anemia following, malignant thymoma.
Dtsch Med. Wochenschr, 1974, 99, (38), 1867-9.
- 43 - FLANDERS J., BRILL N.T., ELIAHI A. et coll.
Sarcomatose ganglionnaire diffuse à différenciation plasmocy-
taire avec anémies hémolytiques auto immunes.
Act. Hématol., 1972, 6, 25-41.
- 44 - GARRATY G., PETZ L.B., WALLERSTEN R.O., FODENBERG H.H.
Auto immune hemolytic anemia in Hodgkin's disease associated
with anti I.
Transfusion, 1974, 14, n° 3, 226-231.
- 45 - GEDDES A.M., SPEAKES S.J.
Ornithosis pneumonia associated with haemolysis.
Brit. J. Dis. Chest., G.B., 1977, 71, n°2, 135-137.
- 46 - GERMAN G.
Therapy of auto immune hemolytic anemias.
Deutsch med. Wochenschr., 1970, 95, 1984-86.
- 47 - GENTILI M.
A case of hemolytic anemia acquired through anti erythrocyte
auto antibodies during chronic hepatitis.
Policlínica Prat., 1967, 74, 425-33.
- 48 - GERBAL A., HOMBERG J.C., FOCHANT H., LIBERGE G., DILARUE F.
Nouvelle classification immunologique des anémies hémolytiques
avec auto anticorps.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 401.

- 49 - GERBAL A., HOMBERG J.C., ROCHANT H., PERRON L., SALMON C.
Les auto anticorps d'anémies hémolytiques acquises, I.
Analyse de 234 observations.
Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1966, 8, 155
- 50 - GERBAL A., HOMBERG J.C., ROCHANT H., PERRON L., SALMON C.
Les auto anticorps d'anémies hémolytiques acquises. II nature spécifique, intérêt clinique et mécanisme de formation.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1966, 8, 351.
- 51 - GILLILAND B.C., BAXTER E., EVANS R.S.
Red cell antibodies in acquired hemolytic anemia.
N. Engl. J. Med., 1971, 285, 252-56.
- 52 - GILLILAND B.C., LEDDY J.P., VAUGHN J.H.
The detection of cell bound antibody on complement coated human red cells.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 898-906.
- 53 - GOLBERG A., HUTCHINSON H.E., et Mc DONALD E.
Radiochromium in the selection of patients with hemolytic anemia for splenectomy.
Lancet. (London), 1966, 2, 109.
- 54 - GOLDWEIN M.I.
Auto immune hemolytic anemia : a review.
AM. J. Clin. Pathol., 1971, 56, 293-8.
- 55 - GORIN N.C., HOMBERG J.C., NAJMAN A., DUHAMEL G., ANDRE R.
Anémie hémolytique auto immune et cancer du rein.
Nouv. Rev. Fr. hematol., 1974, 14, n°1, 105-116.
- 56 - GORST D.W., LEYLAND M.J., DELAMORE I.W.
Auto immune haemolytic anemia and ulcerative colitis.
Postgrad. Med. J., 1971, 46, 409-411.
- 57 - GUINBRETIERE J.
Contribution à l'étude des anémies hémolytiques avec auto anticorps
Etude statistique de l'évolution et de la sérologie.
A propos de 83 cas.
Thèse Med. Paris 1971.
- 58 - HABIBI B., NAJEAN Y.
Intérêt pratique de l'étude de la cinétique érythrocytaire par marquage au ⁵¹Cr in vitro, dans les anémies hémolytiques auto immunes.
La Presse Médicale., 1971, 75, n°19, 657.

58 bis - HABIBI B., SCHAISON G.

Anémies hémolytiques auto immunes de l'enfant et de l'adolescent
(A propos de 82 observations).

Actual. Hématol., 1973, 7, 121-133.

59 - HARRIS A.I., MEYER R.J., BRODY E.A.

Cytomegalovirus induced thrombocytopenia and hemolysis in an adult.

Ann., intern., Med., 1975, 83, n°5, 670-671.

60 - HAYEM G.

Sur une variété particulière d'ictère chronique. Ictère infectieux
chronique splénomégalique.

Presse Med., 1898, 6, 121.

61 - HERBEUVAL R., LEDERLIN P., PUCHELLE J., GUERCI O.

Les anémies hémolytiques auto immunes au cours des hémopathies.

Marseille Med., 1975, 112, n°3, 121-127.

62 - HOMBERG J.C., CARTRON J., SALMON CH.

Intérêts pratiques de l'étude immunologique des anémies hémolytiques
auto immunes.

Rev. Prat. 1971, 21, 9.

63 - HOMBERG J.C., GERBAL A., ROCHANT H., NAJMAN A., COMBRISSEON A.
SALMON C., et coll.

Implications cliniques de la nouvelle classification immunologique
des anémies hémolytiques avec auto anticorps.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 407.

64 - HOMBERG J.C., CLAUVEL J.P., NAJMAN A.

Auto immunisation anti érythrocytaire au cours des maladies lymphoïdes
de la moelle.

Nouv. Rev. Franç. d'hématologie 1971, 11, 484.

65 - JACOB J., LANCE K.P.

Antibody coated red cells with and without hemolysis in chronic
ulcerative colitis.

Amer. J., Gastroenterol., 1976, 65, n°4, 324-328.

66 - JACKSON J.M.

Mefenamic-acid-induced haemolytic anemia.

Brit. J., 1977, 11, 100-101.

67 - JONES S.E.

Auto immune disorders and malignant lymphoma.

Cancer USA., 1973, 31, 1092-1098.

- 68 - KHUMBANONDA M.
Coombs positive hemolytic anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Amer. J. Med. Sci., 1969, 258, 89-93.
- 69 - KURIYAMA M.
A case of myasthenia gravis associated with auto immune hemolytic anemia and rheumatoid arthritis.
J. Jpn. Soc. Intern. Med., 1977, 66/5, 541-46.
- 70 - LAIGNEAU C.
Anémie hémolytique et maladie de Hodgkin.
Thèse Méd. Toulouse 1983 n°1.
- 71 - LANDES P., RAFFOUX., JANOT C., STREIFF F.
Syndromes hémolytiques et tumeurs bénignes génitales annexielles.
A propos d'une observation.
Ann. Med. Nancy., 1977, 16, 39-42.
- 72 - LEJEUNE F., LEBLANC J., LEBLANC J., LEBLANC J., LEBLANC J.
~~Les anémies hémolytiques auto immunes au cours des hémopathies~~
~~(à propos de 60 observations).~~
Ann. Med. Nancy., 1976, 15, 11-19.
- 73 - LEGER N.
Les anémies hémolytiques auto immunes induites par la méthyldopa.
Thèse médecine Lyon 1977 n°263.
- 74 - LEJEUNE F., LEBLANC J., LEBLANC J., LEBLANC J., LEBLANC J.
Les grandes anémies hémolytiques au cours des cirrhoses. Étude des mécanismes et conséquences thérapeutiques avec rapport d'un cas.
Ann. Gastroentéral-Hépatol., 1977, 13, n°6, 539-546.
- 75 - LEJEUNE E.
Les syndromes hémolytiques acquis. Étude clinique et immunologique à propos de 20 observations.
Thèse Méd. Lyon., 1983-1984, n°143.
- 76 - LEJEUNE F., TURPIN F., LECOLLEUR J.P., et coll.
Plasmocytome ganglionnaire. Association à une anémie hémolytique à auto anticorps avec agglutinines froides.
Nouv. Presse Méd., 1982, 1, 1085-8.

- 77 - LINSK J.A.
Fatal auto immune hemolytic anemia complicating lymphoma. Report of three cases.
Ohio State Med. J., 1971, 67, 1088-92.
- 78 - LEHMAN J.
Auto immune haemolytic anaemia with positive Ham and Crosby's test and scleroderma.
Scand. J. Haematol., 1973, 11, 131-4.
- 79 - LUNDBERG W.B.
Transient warm auto immune hemolytic anemia and cryoglobulinemia associated with seminoma.
Yale J. Biol. Med., 1977, 50, n°4, 419-27
- 80 - HADIGAND N.P., NEWCOMER A.D., CAMPBELL D.C., TASHWELL H.F.
Intense jaundice in infectious mononucleosis.
Mayo clinic. Proc. USA., 1973, 48, n°12, 857-862.
- 81 - MALDONADO N.I.
Auto immune hemolytic anemia in chronic granulocytic leukemia.
Blood 1967, 30, 518-21.
- 82 - MURPHY S.
Drug therapy of auto immune hemolytic anemia.
Semin. Hematol., 1976, 13, n°4, 323-34...
- 83 - NAJMAN A.
Les anémies hémolytiques à auto anticorps ou étude clinique et pronostic de l'auto immunisation des hématies.(à propos de 114 cas).
Thèse Med. Paris 1967, n°79.
- 84 - PANUSH R.S., WILKINSON L.S., FAGIN R.R.
Chronic Active hepatitis associated with eosinophilia and Coombs's positive hemolytic anemia.
Gastroenterology, 1973, 64, n° 5, 1015-1019.
- 85 - PIROFSKY B.
Auto immune hemolytic anemia and neoplasia of the reticulo-endothelium. With a hypothesis concerning etiologic relationships.
Ann. Inter. Med., 1968, 68, 109-21.
- 86 - PIROFSKY B.
Auto immune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects.
Ser. Haematol., 1974, 7, n° 3, 376-85.
- 87 - PIROFSKY B.
Auto immunization and the auto immune hemolytic anemias.
Baltimore, 1969, Williams and Wilkins, ed.

88 - PIROFSKY E.

Clinical aspects of auto immune hemolytic anaemia.
Seminars Hematol., 1975, 13, n° 4, 251-255.

89 - PISTONE F.M.

Cytomégalik desasse with bronchopneumopathy, auto immune
anemia and malabsorption.
Arch. E. Maragliano Patol. Clin., 1975, 31, n° 1, 109-117.

90 - POUNGOURAS P., DARIOTIS A., KAROUTSOS K., KONTORIDOU I.,
TSEKRENTIS P.

Anémie hémolytique auto immune. Etat précurseur d'une localisa-
tion gastrique de la maladie de Hodgkin.
Arch. Inst. Pasteur hellen., 1974, 20, 71-81.

91 - PRUNIER P.

Résultats de quatre années de dépistage des anémies hémolytiques.
Thèse médecine Lyon, 1978, n° 69.

92 - PUCHELLE J.C., LEDERLIN P., RAUBER G., THIBAUT G., WITZ F.,
TOUVERE J.P.

Maladie coeliaque de l'adulte. A propos d'une observation
révélée par une stéatose hépatique et une anémie hémolytique
auto immune.
Ann. Med. Nancy, 1975, 15, 41-44.

93 - REVOL L., CREYSSEL R., JOUVENCEAUX A.

A propos d'un cas de maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie
et anémie hémolytique à anticorps IgM + C'. Actions favorables
des plasmaphérèses sur l'anémie hémolytique.
Lyon Méd., 1977, 237, n° 6, 513-514.

94 - ROBERTSON J.R.

Hemolytic anemia associated with Mycoplasma pneumoniae.
In. J. Med. Sci., 1971, 102, 121-124.

95 - ROBERTSON J.R., COOPER R.W., 1969 1 1970

Mycoplasma pneumoniae with severe hemolytic anemia.
Med. J. Austral., 1973, 2, n° 23, 1345-1347.

96 - ROQUES M.CI.

Contribution à l'étude des anémies hémolytiques auto-immunes à
certains syndromes malins (leucémie, lymphome, myélome),
Thèse Med. Paris, 1962, n° 1121.

97 - ROSENTHAL D.S., ROSENTHAL

Transfusion therapy for auto immune hemolytic anemia.
Seminars hematol., 1975, 13, n° 4.

98 - ROSENTHAL D.S.

Auto immune hemolytic anemia in Scleroderma.
JAMA, 1971, 216, 2011-12.

- 99 - ROUSERE J.
Anémies hémolytiques à auto anticorps symptomatiques de lymphomes malins.
Thèse Med. Paris, 1960, n° 752.
- 100 - RUDIN H.
Auto immune hemolytic anemias were not cold antibodies type.
Amer. J. Clin. pathol., 1977, 66, n° 5 suppl., 638-642.
- 101 - SCHAEFFER N., LEJON J.L., REYES J., KALLIAT G.A., FULLIEZ H., SULTAN C., PORTOS J.L.
Sarcome immunoblastique avec manifestations auto immunes.
Ann. Med. interne, 1975, 126, n° 5, 355-360.
- 102 - SCHUBOTHE H.
Acute auto immune hemolytic anemia caused by cold antibodies with fatal ending.
Acta Haematol (Basel), 1970, 44, 111-23.
- 103 - SCHUBOTHE H.
Acute transitory variants of auto immune hemolytic anemias.
Folia Haematol (Leipz), 1974, 101(4), 505-22.
- 104 - SCHULTZE W.
Therapy and prognosis of auto immune hemolytic anemia.
Z-Gesamte inn. Med., 1975, 30(23), 264-66.
- 105 - SCHUMACHER K.
Immunosuppressive treatment of auto antibody anemia and thrombocytopenic purpura.
Monatsschr Kinderheilkd, 1972, 120, 219-23.
- 106 - SHASHATY G.G.
Auto immune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis.
Am. J. Hematol., 1977, 3, 199-203.
- 107 - SCOTT G.L.
Auto immune haemolytic anemia and mefenamic acid therapy.
Brit. Med. J., 1968, 3, 534-35.
- 108 - SCOTT D., THEOLOGIDES A.
Hemolysis in chronic myelocytic leukemia.
Amer. J. Clin. Pathol., 1976, 65, n° 5, 694-697.
- 109 - SILBERSTEIN E.B.
Myasthenia gravis haemolytic anemia and lymphoreticular malignancy.
Brit. Med. J., 1970, 3, 445-46.
- 110 - STOJCEVSKI I.
Hemolytic anaemia in malignant lymphoreticuloendothelial diseases.
Haematologica, 1974, 59, n° 1-4, 507-516.

- 111 - STRLIFF F., MAUVARY G., RAFFOUX C., BORDIGONI P., ZUCK P., DUC M., CASRIELLE R.
Association d'une rectocolite hémorragique et d'une anémie hémolytique à auto anticorps (à propos de 2 cas).
Ann. Méd. Nancy, Fr, 1975, 14, 175-183.
- 112 - TERRITO M.C.
Auto immune hemolytic anemia due to levodopa therapy.
JAMA, 1973, 226, 1347-48.
- 113 - THOMAS M.
Auto immune hemolytic anemia during ulcerative recto colitis.
Cure by proctectomy.
Nouv. Press. Méd., 1972, 1, 2825.
- 114 - TURPIN F., TARD P., LEJEUNE F., MANIGAND G.
Maladie des inclusions cytomégalliques acquise avec anémie hémolytique à auto anticorps.
Nouvelle Presse Méd., 1973, 2, n° 27, 1833-1836.
- 115 - TURTZO D.F., GHATAK P.K.
Acute hemolytic anemia with mycoplasma pneumoniae pneumonia.
JAMA, 1976, 236, n° 10, 1140-1141.
- 116 - VACHON A., TUAILLON J., JEAN-LOUIS P.
Anémie hémolytique aiguë par auto anticorps avec recherche d'antigène Hb positive.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, n° 43, 3072.
- 117 - VANHERWEGHEM J.L., DE JONGHE M., VAN GEEL P.
Syndrome hémolytique aigu par agglutinines froides. Manifestation inhabituelle d'une ornithose.
Nouv. Press. Méd., 1977, 6, n° 10, 851-852.
- 118 - VIDEBAEK A.
Auto immune hemolytic anemia in systemic lupus érythematosus.
Acta Med. Scand., 1962, 171, 187.
- 119 - WAGNER K.
Symptomatic acute auto immune haemolytic anaemia with incomplete thermo auto antibodies in acute hepatitis.
Wien Klin Wochenschr, 1973, 85, 564-66.
- 120 - WISHART M.M.
Infections mononucleosis complicated by acute haemolytic anaemia with a positive Donath Landsteiner reaction.
J. Clin. Pathol., 1973, 26, 332-334.

121 - ZIEGLER G.B.

Auto immune hemolytic anemia with Donath Landsteiner antibodies and nucléar factors during the course of chronic aggressive hepatitis.

Z. Gastroenterol., 1976, 14, n° 5, 548-55.

122 - ZITTOUN R., DROZ J.P., DE CARBONNIERE C. et coll.

Evolution des anémies hémolytiques auto immunes idiopathiques.

Ann. Med. Int. (Paris), 1973, 124, 313-16.

123 - ZUBLER R.H.

4 cases of hemolytic auto immune anemia and idiopathic thrombopenic purpura with anti native DNA antibodies.

Schweiz Med. Wochenschr., 1975, 105, n° 47, 1586-87.

